

BAZI 2,3,6,8-TETRAARİLİMİDAZO[1,2-a]
PİRAZİN TÜREVLERİNİN ISITMA VE
MİKRODALGA IŞIMA YÖNTEMLERİ
KULLANILARAK SENTEZİ VE ANTİKANSER
ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

İsmail Kayağil

Doktora Tezi

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
66
67
68
69
70
71
72
73
74
75
76
77
78
79
80
81
82
83
84
85
86
87
88
89
90
91
92
93
94
95
96
97
98
99
100

**BAZI 2,3,6,8-TETRAARİLİMİDAZO[1,2-a]PİRAZİN
TÜREVLERİNİN ISITMA ve MİKRODALGA İŞİMA
YÖNTEMLERİ KULLANILARAK
SENTEZİ ve ANTİKANSER
ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

İsmail Kayağil

Doktora Tezi

ANADOLU ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Farmasötik Kimya Anabilim Dalı
Eskişehir, Ağustos 2007

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Şeref Demirayak

JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI

İsmail KAYAGİL' in "Bazı 2,3,6,8-tetraarilimidazo[1,2-a]pirazin türevlerinin ısıtma ve mikrodalga ışına yöntemleri kullanılarak sentezi ve antikanser etkilerinin araştırılması" başlıklı, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı'ndaki, Doktora tezi, 10.09.2007 tarihinde, aşağıdaki jüri tarafından Anadolu Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.

	Adı-Soyadı	İmza
Üye (Tez Danışmanı)	Prof. Dr. Şeref Demirayak Anadolu Üniversitesi	
Üye	Prof. Dr. Zafer Cesur İstanbul Üniversitesi	
Üye	Prof. Dr. Gülhan Turan Anadolu Üniversitesi	
Üye	Prof. Dr. Yusuf Öztürk Anadolu Üniversitesi	
Üye	Prof. Dr. Cemil Öğretir Eskişehir Osmangazi Üniversitesi	

Anadolu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun
..... tarih ve sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

ÖNSÖZ

2002 Yılında Anadolu Üniversitesi, Sağlık Bilimler Enstitüsü, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı'nda Yüksek Lisans'a başladığım andan bugüne kadar, her zaman bana destek olan, sadece bilimsel anlamda değil günlük sosyal yaşamda dahi beni yalnız bırakmayan, beni bir Manevi Oğul olarak kabul etmiş olan, adından daima övgü ile bahsedilmesi gereken, Doktora Babam, Sayın Hocam Prof. Dr. Şeref DEMİRAYAK'a bana inandığı, değer verdiği ve beni her ortamda savunup koruduğu için sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Lisans eğitimimi tamamladıktan sonra Yüksek öğrenimim boyunca kendimi finanse edemediğim için üzüldüğümde her zaman yanıma gelip "senin en yükseğe ulaşmanı hep şevkle izliyorum" diyen ve bana maddi manevi destek olan Babam Ali KAYAĞİL'e, lise yıllarıma kadar bana zorla ders çalıştıran, lise ve daha sonrasında en doğrusunu artık benim bulabileceğimi bana kabul ettiren ve beni kararlarımı almamda özgür bırakan canım Annem Kadriye KAYAĞİL'e ve her konuda beni destekleyen, hırslandıran, her zaman yanımda olan, varlığıyla dünyama keyif katan, yokluğu ile beni hasret içinde bırakan, aynı zamanda meslektaşım olan, biricik Kız Kardeşim Kimyager Duygu KAYAĞİL'e sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum. İyi ki varsınız.

Lisans mezuniyetimden sonra bile benimle ilgisini kesmeyen ve aklında benim için hep güzel planları olan, Osmangazi Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü Öğretim Üyesi, Yabancı Diller Yüksek Okulu Müdürü, Değerli Hocam Prof. Dr. Cemil ÖĞRETİR'e teşekkürlerimi sunuyorum.

Benim üzerimde ilk okuldan başlayıp bu güne gelene kadar emeği olan, başta İlk Hocam Gazi TEKEŞ'e ve diğer tüm değerli Hocalarıma, bana sürekli bugünleri yaşayacağımı çocukluk yıllarımda hatırlatan kıymetli Akrabalarım ve bu eğitim-öğretim sürecim boyunca, hayatın sadece ders olmadığını hatırlatan ve sosyal çevremi oluşturan tüm canım dostlarıma ve arkadaşlarıma sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

BAZI 2,3,6,8-TETRAARİLİMİDAZO[1,2-a]PİRAZİN TÜREVLERİNİN ISITMA ve MİKRODALGA IŞIMA YÖNTEMLERİ KULLANILARAK SENTEZİ ve ANTİKANSER ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

ÖZET

Literatür araştırmaları sonunda, imidazo[1,2-a]pirazin türevlerinin, antihipertansif, antibronkospastik, kardiyak stimulan, antiülser, antiinflamatuvar ve antikanser etkilere sahip oldukları görülmüştür. Lusiferin gibi doğal kaynaklı bazı imidazo[1,2-a]pirazin türevlerinin kemilüminesan özellik göstermesi, bu grup bileşiklere olan büyük ilginin nedenini oluşturmuştur.

Çalışmada, 2,3,6,8-tetraarilimidazo[1,2-a]pirazin türevi bileşiklerin elde edilmesi ve antikanser etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır. Bunun için, 2-ariloil-4,5-diarilimidazol türevleri ile ω -bromoasetofenon, aseton içerisinde reaksiyona sokularak 1-(2-fenil-2-okzoetil)-2-ariloil-4,5-diarilimidazol türevleri elde edilmiştir. Bu bileşiklerin, amonyum asetat ile asetik asid içerisinde reaksiyona sokulmasıyla da 2,3,6,8-tetraarilimidazo[1,2-a]pirazin türevlerine ulaşılmıştır. Bu reaksiyonun yapılmasında, alışılmış ısıtma yöntemi yanında, alternatif bir yöntem olarak mikrodalga ısıtma yöntemi de kullanılmıştır.

Elde edilen bileşiklerin erime noktaları, bir fiziksel özellik olarak, saptanmış ve yapıları, IR, ¹H-NMR, ve MS spektroskopik verileri ve elemental analiz sonuçları yardımıyla kanıtlanmıştır.

Elde edilen bileşiklerin tümü, Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsüne (NCI) sunulmuş ve seçilen bileşiklerin antikanser etkileri araştırılmıştır. Kabul edilebilir derecede değerler elde edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: ariloilimidazol, imidazo[1,2-a]pirazin, antikanser etki.

SYNTHESIS OF SOME 2,3,6,8-TETRAARYLIMIDAZO[1,2-a]PYRAZINE DERIVATIVES BY USING EITHER REFLUX OR MICROWAVE IRRADIATION METHOD AND INVESTIGATION OF THEIR ANTICANCER ACTIVITIES

ABSTRACT

It has been reported in the literature that imidazo[1,2-a]pyrazine derivatives have antihypertensive, antibronchospastic, cardiac-stimulating, antiulcer and antiinflammatory effects. The cause of great attention on these structures can be attributed to the fact that the chemiluminescent compounds, such as *Luciferin* are imidazo[1,2-a]pyrazine derivatives.

The syntheses of 2,3,6,8-tetraarylimidazo[1,2-a]pyrazine derivatives and investigation of their anticancer activities were aimed in this work. Thus, 2-aryloyl-4,5-diarylimidazole derivatives were reacted with ω -bromoacetophenone compound in acetone to afford 1-(2-phenyl-2-oxoethyl)-2-aryloyl-4,5-diarylimidazoles. The later compounds were reacted with ammonium acetate in acetic acid to obtain the target compounds. In this reaction, either the classical reflux method or microwave irradiation method was applied as alternative reaction conditions.

Melting points of the compounds obtained were determined as their physical properties and their structures were elucidated by using IR, $^1\text{H-NMR}$, MS spectral data and elemental analysis techniques.

All of the compounds were sent to American National Cancer Institute (NCI) and anticancer activities of the selected compounds were searched and reasonable activity levels were obtained.

Keywords: aryloylimidazole, imidazo[1,2-a]pyrazine, anticancer effect.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZGEÇMİŞ	i
ÖNSÖZ	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
ŞEMALAR DİZİNİ	viii
ÇİZELGELER DİZİNİ	x
SİMGE ve KISALTMALAR DİZİNİ	xi
GİRİŞ ve AMAÇ	1
KAYNAK BİLGİSİ	3
GEREÇLER	32
Kullanılan Maddeler	32
Kullanılan Cihazlar	32
Elde Edilen Bileşiklerin Analizi	33
YÖNTEMLER	34
Genel Sentez Yöntemleri	34
<i>Yöntem A: ω-Bromoasetofenonların Genel Sentez Yöntemi</i>	34
<i>Yöntem B: Benzoin Türevlerinin Eldesi</i>	34
<i>Yöntem C: Benzil Türevlerinin Eldesi</i>	34
<i>Yöntem D: 4,5-Diarilimidazol Türevlerinin Eldesi</i>	35
<i>Yöntem E: 2-Ariloil-4,5-diarilimidazol Türevlerinin Eldesi</i>	35
<i>Yöntem F: 1-(2-Fenil-2-okzoetil)-2-ariloil-4,5-diarilimidazol Türevlerinin Eldesi A₁₋₈</i>	36
<i>Yöntem G: 2,3,6,8-Tetraarilimidazo[1,2-a]pirazin Türevlerinin Eldesi B₁₋₈</i>	36
Biyolojik Etki Testleri	37
<i>Yöntem H: Antikanser Etki Testleri</i>	37
BULGULAR ve TARTIŞMA	38
Sentez Çalışmaları	38
<i>Spektral Verilerin Değerlendirilmesi</i>	69
<i>IR Spektrumlarının Değerlendirilmesi</i>	69
<i>NMR Spektrumlarının Değerlendirilmesi</i>	72
<i>MS Spektrumlarının Değerlendirilmesi</i>	73
<i>Antikanser Aktivite Test Sonuçları</i>	73
SONUÇ ve ÖNERİLER	79
KAYNAKLAR	82
EKLER	97
Ek 1. IR Spektrumları	97
Ek 2. NMR Spektrumları	105
Ek 3. MS Spektrumları	121
Ek 4. NCI Antlaşması	125

ŞEMALAR DİZİNİ

ŞEKİL NO ve ADI	Sayfa
Şema 1 Sentezlenmesi Amaçlanan Bileşikler	2
Şema 2 Bazı Antimetabolitler	5
Şema 3 Bazı Azotlu Hardal Bileşikleri	6
Şema 4 Azotlu Hardalların Etki Mekanizması	6
Şema 5 Bazı Nitrozoüreler	7
Şema 6 Nitrozoürelerin Etki Mekanizması	7
Şema 7 Bazı Aziridin Bileşikleri	7
Şema 8 Mitomisin'in Etki Mekanizması	8
Şema 9 Bazı Antikanser Etkili Antibiyotikler	9
Şema 10 Bazı Kromatin Fonksiyon İnhibitörleri	10
Şema 11 Bazı Östrojen Antagonistleri	11
Şema 12 İmidazo[1,2-a]pirazinin 1,2- ve 3,4- Bağ Oluşumu	12
Şema 13 1,2- ve 3,4- Bağ Oluşumu	12
Şema 14 3,7-Dihidroimidazo[1,2-A]pirazin-3-on	12
Şema 15 Penta Sübstitüe İmidazo[1,2-a]pirazin 1	13
Şema 16 İmidazo[1,2-a]pirazinin 4,5- ve 6,7- Bağ Oluşumu	13
Şema 17 Penta Sübstitüe İmidazo[1,2-a]pirazin 2	13
Şema 18 İmidazo[1,2-a]pirazinin 6,7- ve 7,8- Bağlarının Oluşumu	14
Şema 19 6,8-Diarilimidazo[1,2-a]pirazin	14
Şema 20 Bazı Halosübstitüe İmidazo[1,2-a]pirazin Türevlerinin Sentezi	15
Şema 21 İmidazo[1,2-a]pirazin Triflorometiltiyoksi Türevi	15
Şema 22 Bazı İmidazo[1,2-a]pirazin ve Pirolo[2,3-b]pirazin Türevlerinin Sentezi	16
Şema 23 Bazı Halo-Amino-İmidazo[1,2-a]pirazin Türevlerinin Sentezi	17
Şema 24 2-(4-Metoksifenil)İmidazo[1,2-a]pirazin	17
Şema 25 2-Arilimidazo[1,2-a]pirazin	18
Şema 26 2-Aril-8-Sübstitüe İmidazo[1,2-a]pirazin	18
Şema 27 Bazı Tetrasübstitüe İmidazo[1,2-a]pirazin Türevleri	18
Şema 28 2,3-Disübstitüe İmidazo[1,2-a]pirazin	19
Şema 29 2,3,5,6,8-Pentasübstitüe İmidazo[1,2-a]pirazin	19
Şema 30 3-Arilimidazo[1,2-a]pirazin	20
Şema 31 2,3-Diaril-6,8-Disübstitüe İmidazo[1,2-a]pirazin	20
Şema 32 Bazı 3-Karboksilik Asid İmidazo[1,2-a]pirazin Türevlerinin Sentezi	20
Şema 33 Bazı 2,3,5,6-Tetrasübstitüe İmidazo[1,2-a]pirazin Türevlerinin Sentezi	21
Şema 34 İmidazo[1,2-a]pirazin ve İmidazo[1,2-a]piridin	21
Şema 35 2,3-Disübstitüe-8-Heteroarilimidazo[1,2-a]pirazin	21
Şema 36 2,3-Disübstitüe İmidazo[1,2-a]piridin ve -Pirazin	21
Şema 37 3-Sübstitüe-8-Piperazinimidazo[1,2-a]pirazin	22
Şema 38 2,3,5,6,8-Pentasübstitüe İmidazo[1,2-a]pirazin	22
Şema 39 Bazı İmidazo[1,2-a]pirazin Türevleri	23
Şema 40 Bazı İndirgenmiş İmidazopirazin Türevleri	23
Şema 41 2,6,8-Trisübstitüe İmidazo[1,2-a]pirazin Türevlerinin Sentezi	23
Şema 42 Bazı N-Sübstitüe İmidazo[1,2-a]pirazin Türevlerinin Sentezi	24
Şema 43 Tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazin	24

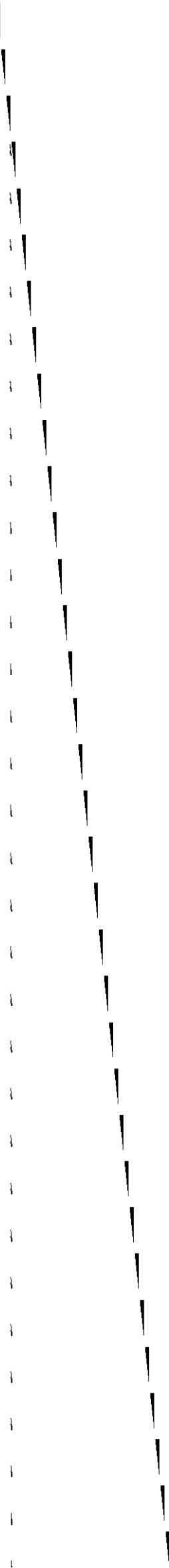
Şema 44 2,3-Disübstitüe-7-Heteroarilimidazopirazin	24
Şema 45 Bazı 3,7-Dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-3-on Türevlerinin Sentezi	25
Şema 46 Bazı İmidazo[1,2-a]pirazin-3-on Türevlerinin Sentezi	25
Şema 47 İmidazopirimidin Türevleri Sentezi	27
Şema 48 Mikrodalga ile Piridin Türevlerinin Sentezi	27
Şema 49 Bazı Urasil Türevleri	28
Şema 50 Piridazinon Türevleri	28
Şema 51 Oktahidrokinolin Türevleri	28
Şema 52 2-Arilbenzotiyazol Türevleri	28
Şema 53 İndanon Türevleri	29
Şema 54 Piranopirazol Türevleri	29
Şema 55 Okzadiazin ve Tiyadiazin Türevleri	29
Şema 56 Tetrahidro Karbazol	30
Şema 57 İndol Halkası Sentezi	30
Şema 58 Bazı Ditiyenilimidazol Türevleri	30
Şema 59 Bazı 6,8-Diarilimidazo[1,2-a]pirazin Türevleri	31
Şema 60 Yöntem A İçin Tahmin Edilen Genel Sentez Şeması	34
Şema 61 Yöntem B İçin Tahmin Edilen Genel Sentez Şeması	34
Şema 62 Yöntem C İçin Tahmin Edilen Genel Sentez Şeması	34
Şema 63 Yöntem D İçin Tahmin Edilen Genel Sentez Şeması	35
Şema 64 Yöntem E İçin Tahmin Edilen Genel Sentez Şeması	35
Şema 65 Yöntem F İçin Tahmin Edilen Genel Sentez Şeması	36
Şema 66 Yöntem G İçin Tahmin Edilen Genel Sentez Şeması	36
Şema 67 Benzoin Türevleri (Benzoin Kondenzasyonu)	40
Şema 68 Benzoin Kondenzasyonunun Mekanizması	40
Şema 69 Benzoin Türevleri (Stetter Reaksiyonu)	40
Şema 70 Stetter Sentezinin Mekanizması	41
Şema 71 Benzil Türevleri	43
Şema 72 4,5-Diarilimidazol	45
Şema 73 4,5-Diarilimidazolün Sentez Mekanizması	45
Şema 74 2-Ariloil-4,5-diarilimidazol	49
Şema 75 2-Ariloil-4,5-diarilimidazolün Sentez Mekanizması	49
Şema 76 1-(2-Fenil-2-okzoetil)-2-ariloil-4,5-diarilimidazol	58
Şema 77 1-(2-Fenil-2-okzoetil)-2-ariloil-4,5-diarilimidazolün Sentez	58
Şema 78 2,3,6,8-Tetraarilimidazo[1,2-a]pirazin	67
Şema 79 2,3,6,8-Tetraarilimidazo[1,2-a]pirazinin Sentez Mekanizması	67
Şema 80 Doz-Cevap Eğrileri	76
Şema 81 66 Hücrenin Doz-Cevap Eğrisi	77
Formül 1 Busulfan	6
Formül 2 Lusiferin	25

ÇİZELGELER DİZİNİ

ÇİZELGE NO ve ADI	Sayfa
Çizelge 1 Sentezlenen Bileşikler	68
Çizelge 2 1-(2-Fenil-2-okzoetil)-2-ariloil-4,5-diarilimidazol (A) Türevlerinin ¹ H-NMR Spektrum Verileri	71
Çizelge 3 2,3,6,8-Tetraarilimidazo[1,2-a]pirazin (B) Türevlerinin ¹ H- NMR Spektrum Verileri	72
Çizelge 4 Veri Tablosu	75
Çizelge 5 Ortalama Grafikleri	79
Çizelge 6 Log ₁₀ GI50 Değerleri	80

SİMGE ve KISALTMALAR DİZİNİ

AcOH	: Asetik asit
BC	: Breast Cancer (Meme kanseri)
Boc	: t-Bütoksikarbonil
CC	: Colon Cancer (Kolon kanseri)
CNSC	: Central Nervous System Cancer (Santral sinir sistemi kanseri)
COX-2	: Siklooksijenaz-2
DCM	: Diklorometan
DMF	: Dimetilformamid
DMSO	: Dimetilsülfoksit
DMSO- <i>d</i> ₆	: Dötöryodimetilsülfoksit
ES-MS	: Elektron sprey kütle spektroskopisi
Et ₃ N	: Trietilamin
EtOH	: Etanol
GABA	: Gama amino bütirik asit
GI50	: Kanserli hücre için % 50 büyüme inhibisyonu
IR	: Kızıl ötesi spektroskopisi
L	: Leukemia (Lösemi)
LC50	: Toplam büyüme letal konsantrasyon
M	: Melanoma
MeOH	: Metanol
MS	: Kütle spektroskopisi
NCI	: National Cancer Instituted (Amerikan ulusal kanser enstitüsü)
NH ₄ OAc	: Amonyum asetat
NMR	: Nükleer manyetik rezonans spektroskopisi
NSCLC	: Non-Small Cell Lung Cancer (Akciğer kanseri)
OC	: Ovarian Cancer (Yumurtalık kanseri)
p-TsOH	: p-Toluensülfonik asit
PC	: Prostate Cancer (Prostat kanseri)
RC	: Renal Cancer (Böbrek kanseri)
SRB	: Sülforodamin
TFA	: Trifloroasetik asit
TGI	: Toplam büyüme inhibisyonu



GİRİŞ ve AMAÇ

Kanser, kardiyovasküler rahatsızlıklardan sonra, ölüm oranı açısından ikinci sırada gelen ve en çok korkulan hastalık olagelmıştır. Latince'de yengeç anlamına gelen kanser (*Carsinoma*), eski çağlardan beri en önemli sağlık problemlerinden birisidir (Wolf, 1979; Canca, 1981; Delgado ve Remers, 1991; Alican, 1993; Pratt ve ark., 1994; Foye, 1995; Foye ve ark., 1995; Thurston, 2007). Gerçekte kanser, bir tek hastalığın değil, bir grup hastalığın ortak adıdır. Bugüne kadar, yüzden fazla kanser tipine tanı konmuştur. Farklı kanser tiplerinin varlığını, antikanser ilaçların genellikle belirli tipteki kanser türlerine etkili olması da göstermektedir.

Kanser, canlı dokudaki hücrelerin, vücudun otonom kontrolü dışında ve durdurulamaz bir şekilde bölünmeye başlamasıyla ortaya çıkar ve böylece tümör denilen olgu meydana gelir. İyi huylu dokunun belirli bir yerinde bulunup yayılmayan ve vücuda zararlı olmayan tümörler kanser sayılmamaktadır. Kanser, kötü huylu tümörlerin çevreye dağılarak doku ve organları harap etmesiyle kendini gösterir (Guyton, 1977)

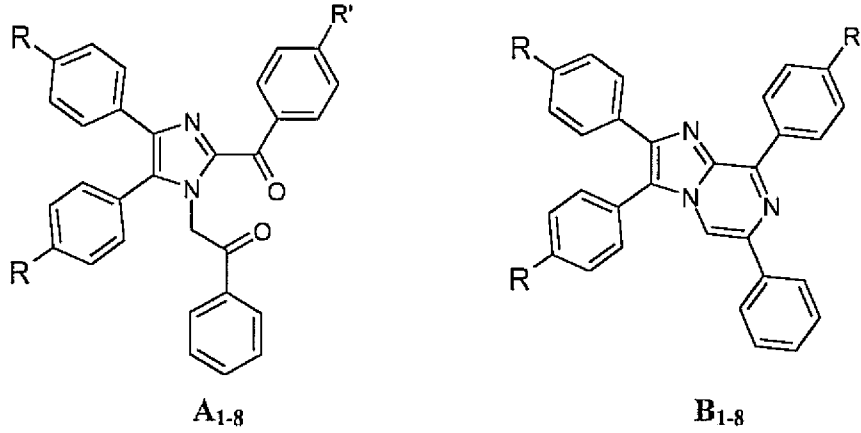
Türkiye genelinde, gerek hastane istatistikleri, gerekse Sağlık Bakanlığı'nın verileri içerisinde önde gelen kanser türleri incelendiğinde, erkeklerde akciğer, mide, lenfoma, larinks, lösemi ve deri, kadınlarda da meme, ürogenital, mide, akciğer, lösemi ve lenfoma kanser türlerinin önde geldikleri gözlenmektedir. Dünya genelindeki istatistiklere göre ise, her yüz bin kişiden, 1930 yılında 143, 1950 yılında 157, 1986 yılında 171 ve 2000 yılında 310 kişi kanserden ölmüştür. Görüldüğü gibi oran, yıllar içinde artmıştır. Akciğer kanseri ise bu artışın başlıca sebebidir. 1986 Yılına ait verilerden kanserden ölüm vakalarının % 50'sinin akciğer kanserine bağlı olduğu gösterilmiştir (http-1).

Kanser tedavisinde, kanserin cinsine göre, cerrahi müdahale, radyasyon tedavisi, immünoterapi yanında en yaygın yöntem olarak kemoterapi kullanılmıştır (Kayaalp, 2000; Pratt ve ark., 1994; Thurston, 2007). Kemoterapinin, bakteriyel, protozoer ve fungal enfeksiyonlarda başarıyla kullanılıyor olması, aşırı şekilde çoğalan kötü huylu hücrelerin de kemoterapiyle yok edilebileceğini akla getirebilir. Aslında hem mikrobun hem de kanserli hücrenin kemoterapisinin temel ilkesi, diğer normal hücrelere zarar vermeden mikrobun veya kanserli hücrenin öldürülmesi veya çoğalmasının durdurulmasıdır. Ancak, mikrobik hücrelerin vücut hücrelerinden çok farklı özelliklere sahip olması, kemoterapiyi başarılı kılarken, kanserli hücrelerin vücudun diğer normal hücrelerine çok benzer özelliklere sahip olması nedeniyle kemoterapide kullanılan ajanın seçiciliğini azaltır. İlaç, kanserli hücreler yanında normal hücrelere de zarar verir. Aynı zamanda kanserli hücrelerin tamamını da yok edemezler.

Literatürde, kanser kemoterapisinde yaygın olarak kullanılan ilaçların başlıcaları, DNA sentezi için gerekli olan folat, purin ve pirimidin nükleozidlerinin antagonistleri, doğrudan DNA, RNA veya bazı enzimlere bağlanarak bunların işlevlerini bozan alkilleyici ajanlarla, bazı antibiyotikler, topoizomeraz inhibitörleri ve bazı steroid yapılı hormonlardır.

Bunların dışında, antikanser ilaç araştırma çalışmaları büyük bir hızla devam etmektedir (Pratt ve ark., 1994; Thurston, 2007). Daha önce laboratuvarımızda yapılmış olan bir çalışmada pirazino[1,2-a]benzimidazol türevlerinin dokuz türde olmak üzere altmış insan tümör hücre çeşidi üzerinde antikanser etkileri denenmiş

ve özellikle lösemik hücreler üzerinde olmak üzere, oldukça iyi etki düzeyleri elde edilmiştir (Demirayak ve ark., 2002a). Pirazino[1,2-a]benzimidazolün yapısal analogu olan imidazo[1,2-a]pirazin türevleri üzerinde yine laboratuvarımızda yapılan bir çalışmada önemsenecek boyutta antikanser etkilerin elde edilmiş olması (Demirayak ve Kayagil, 2005), bizi imidazo[1,2-a]pirazin türevleri üzerinde daha ileri çalışmalar yapmaya yöneltmiştir. Bu çalışmada, bazı 2,3,6,8-tetraarilimidazo[1,2-a]pirazin türevlerinin sentezlenmesi ve antikanser etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır (Şema 1).



Bileşikler	R	R'
A ₁ , B ₁	H	H
A ₂ , B ₂	H	Cl
A ₃ , B ₃	CH ₃	H
A ₄ , B ₄	CH ₃	Cl
A ₅ , B ₅	OCH ₃	H
A ₆ , B ₆	OCH ₃	Cl
A ₇ , B ₇	Cl	H
A ₈ , B ₈	Cl	Cl

Şema 1. Sentezlenmesi Amaçlanan Bileşikler

KAYNAK BİLGİSİ

Kanser Hakkında Genel Bilgiler

Kanser olgusunu ve antikanser ilaç gruplarının özelliklerini açıklayabilmek için hücre bölünmesiyle ilgili olarak hücre dönemleri ve bunları belirleyen simgelerin aşağıdaki gibi kısaca özetlenmesi gerekebilir (Guyton, 1977; Kayaalp, 2000; Başaran 1994).

i. İstirahat dönemi (G_0): Bu dönemde hücrede çoğalmayla ilgili metabolik bir faaliyet yoktur.

ii. Sentez hazırlık dönemi (G_1): DNA sentezi ile ilgili enzimlerin ve RNA'nın sentezlendiği en uzun süren dönemdir.

iii. DNA sentezi yani replikasyon dönemi (S): Bu dönemde RNA sentezi devam ederken protein sentezi de en yüksek düzeydedir. Bu arada hücre kalıtsal yapısını iki katına çıkartmak için DNA sentezine başlamıştır.

iv. Mitoza hazırlık dönemi (G_2): Özel RNA'ların ve proteinlerin sentez edildiği ve mitoz içiğinin oluştuğu dönemdir.

v. Mitoz dönemi (M): Bu dönemde hücredeki bütün bileşenler çiftlenmiştir ve bölünmeyle iki yavru hücre oluşmuştur.

Hücre dönemi, yeni bir hücrenin doğuştan itibaren kendisinin de bölünmesine kadar geçen zamandır. Hücre bölünebilmek için önce bütün bileşenlerini çiftleştirmek durumundadır. DNA çiftlenmesi ise en önemli çiftlenme olayıdır. Hücreler G_0 durumundan herhangi bir eksiklik durumunda (hormonlar veya herhangi bir protein gibi) G_1 'e dönebilirler.

Kanser, bazı hücrelerin normaldeki büyüme ve bölünme sınırlarına uymamalarına yol açan bir değişikliğe uğramasının sonucudur (Guyton, 1977; Başaran 1994). Artık, bu hücreler, normalde, bir dokuda, belirli bir sayıya ulaşan hücrelerin büyüme ve çoğalmasını durduran kontrole bağlı değildirler. Normal hücrelerle kanserli hücreler arasındaki fark bilinmemektedir. Ancak yapılan araştırmalar kanser hücrelerinin genetik yapılarının normal hücrelerden farklı olduğunu göstermiştir. Hücre kültüründe büyüyen kanser hücreleri, normal hücrelerden farklılıklar gösterirler. Normal hücreler kültür tabağını örten düzgün bir hücre tabakası teşkil edene kadar büyürler, kanserli hücreler ise sınırsız bir şekilde büyümeye devam ederler.

Araştırmacılara göre, kanser, her zaman çekirdekteki genetik sistemin bir bölümünün mutasyona uğramasından doğmaktadır. Mutasyon ise kendi kendine oluşabildiği gibi bazı durumlarda irritan maddelerden, ışınlanmalardan veya hücrede bir virüsün varlığından ileri gelebilmektedir. Bazı durumlarda, kullanılan ilaçların veya kanser tedavisinde kullanılan ilaçların bile kanser oluşumuna yol açtığı belirtilmiştir. Örneğin, Siklofosamid, Melfalan, Busulfan, Nitrozoüre'ler ve Klorambusil. Azotlu hardallar olan Prokarbazin ve Etoposid gibi kemoterapödik kanser ilaçlarının da lösemiye neden olduğu bildirilmiştir.

Mutasyona uğrayan hücrede büyüme ve çoğalmayı sınırlayan otonom kontrol, artık ortadan kalkmıştır. Sonsuz büyüme ve çoğalmayla, bu hücrelerin sayısı eksponansiyel olarak artacaktır. Kanserli doku, besin bakımından, normal

dokuların payına ortak olur ve sonuçta kanserli hücrelerin sayısı gün geçtikçe büyük bir hızla artacağından dolayı, bunların besin isteği vücutta var olan besinin tamamını kapsamaya başlar. Bu şekilde, normal dokular, gitgide artan bir açlıkla, besin yetersizliği ölümüne sürüklenirler.

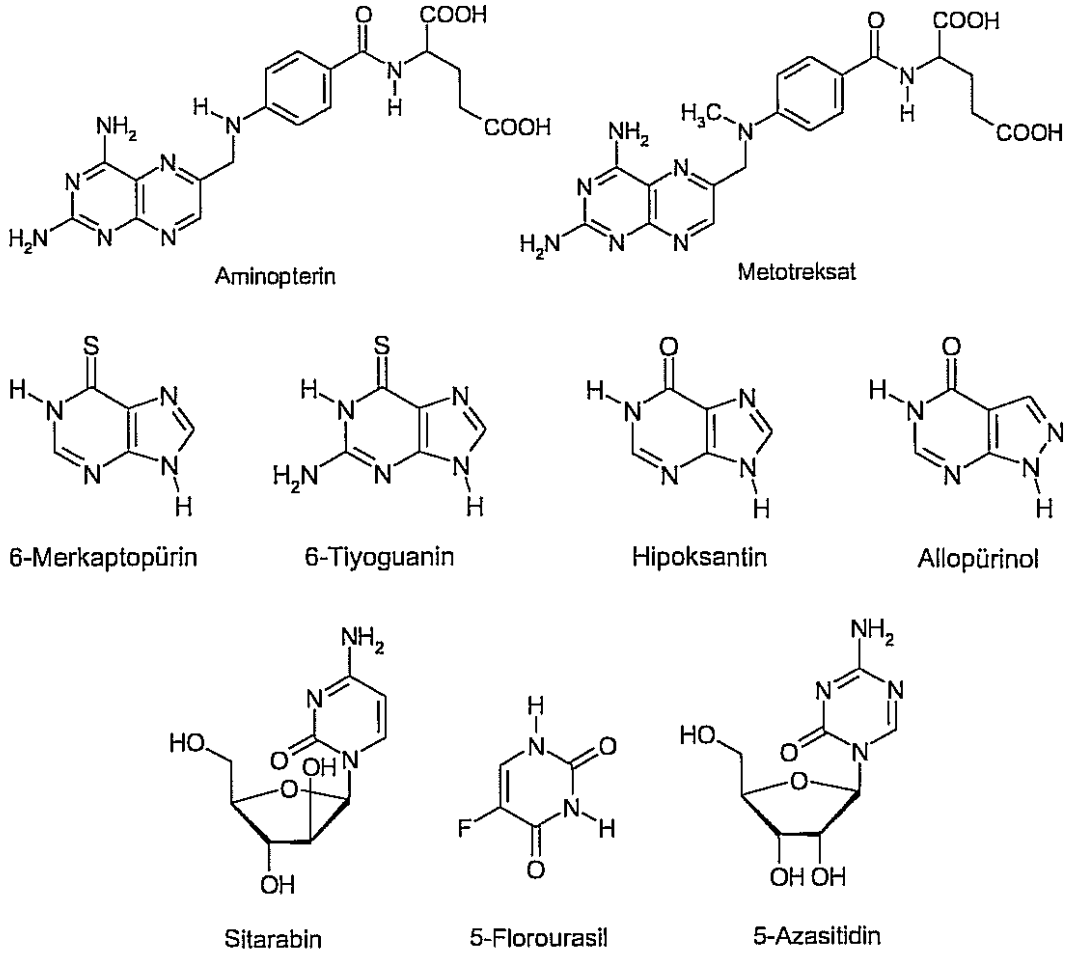
Antikanser İlaçlar

Antikanser ilaçlar etki mekanizmalarına göre başlıca dört grupta incelenebilirler (Pratt ve ark., 1994).

- i- Antimetabolitler
- ii- DNA bağlayıcı ilaçlar
 - a- Kovalan bağ yapanlar
 - b- Nonkovalan bağ yapanlar
- iii- Kromatin fonksiyon inhibitörleri
- iv- Endokrin fonksiyonları etkileyen ilaçlar

Antimetabolit İlaçlar

Nükleik asitlerin sentez yoluna müdahale ederler (Pratt ve ark., 1994). Bu ilaçların bazıları DNA sentezinin prekürsörleri olan deoksiribonükleozid trifosfatların üretimini inhibe ederler. Bunun sonucunda da replikasyon işlemi inhibe edilmiş olur. Folik asit antimetabolitleri, bu grup ilaçlardandır. Bazı antimetabolitler de, nükleozid trifosfatların sentezini engellemeleri yanında, nükleotid sentezinde kullanılan pürin ve pirimidinlere yapısal olarak benzerlikleri nedeniyle onlarla anabolik enzimler için yarışmaya girerek, normal prekürsörlerin oluşumunu inhibe ettikleri gibi, aynı zamanda onların substratı olarak da kullanılabilirler. Pürin ve pirimidin antimetabolitleri de bu grup ilaçlardandır. Döneme özgü ilaçlar da denen bu grup ilaçlar, G₁ ve S dönemlerinde etkilidirler. Bu grup ilaçlardan bazıları, folik asit antimetabolitlerinden Anderson ve ark. (1970); Elslager ve ark. (1983); Nair ve ark. (1983a); Nair ve ark. (1983b); Rosowsky ve Yu, (1983); Rosowsky ve ark. (1983); Hansch ve ark. (1984); Hynes ve ark. (1984); Matherly ve ark. (1986); Taylor (1990) Metotreksat, Aminopterin, pürin antimetabolitlerinden Wotring ve Rotiroti (1980); Nelson ve Khadem (1983); Antonini ve ark. (1984); Christie ve ark. (1984); Ling ve ark. (1991) 6-Merkaptopürin, 6-Tiyoguanin, Hipoksantin, Allopürinol ve pirimidin antimetabolitlerinden Washtien ve Santi (1979); Clercq ve ark. (1983); Kufe ve ark. (1983); Lin ve Mancini (1983); Lin ve ark. (1983); Watanabe ve ark. (1983); Ajmera ve ark. (1984); Watanabe ve ark. (1984); Wright ve Gambino (1984); Armstrong ve ark. (1986); Danenberg ve ark. (1990) Sitarabin, 5-Florourasil, 5-Azasitidin olarak sayılabilir (**Şema 2**).

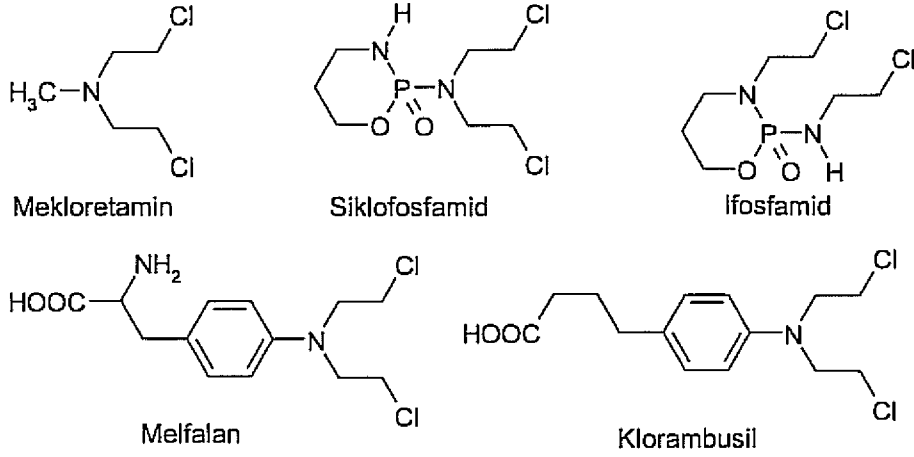


Şema 2. Bazı Antimetabolitler

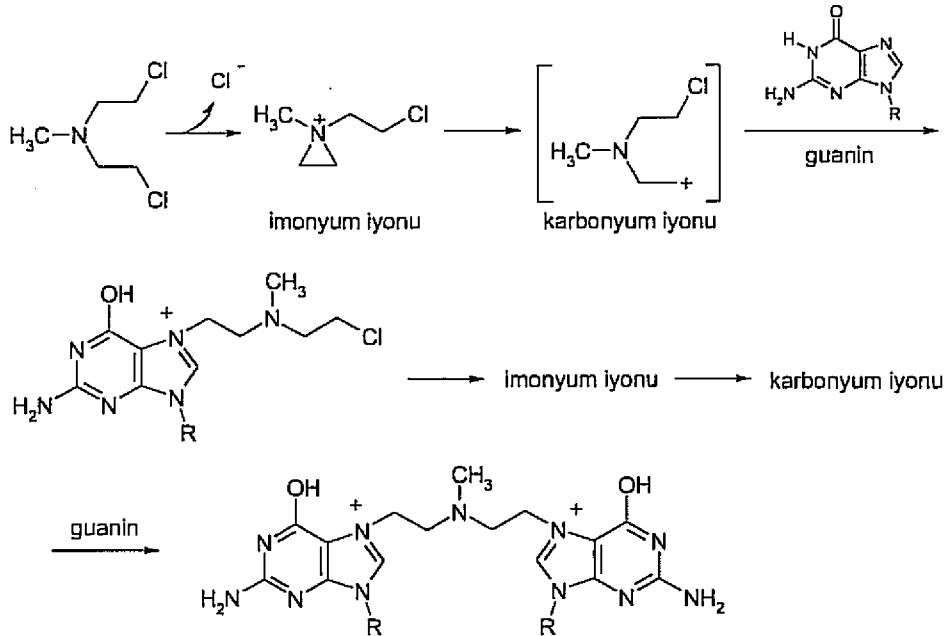
DNA Bağlayıcı İlaçlar

Kovalan Bağ ile DNA Bağlayan İlaçlar

Bu ilaç grubunda, azotlu hardallar, alkilsülfonatlar, nitrozoüreler ve etileniminlerin içinde bulunduğu alkilleyici ajanlar yer almaktadır. Alkilleyici ajanlar oldukça yüksek reaktiviteye sahiptirler ve vücuttaki nükleofilik grupların çoğuyla kovalan bağlar oluştururlar. Böyle bir bağlanmayla, DNA ve RNA molekülleri yanında protein ve enzim molekülleri de bloke edilmiş olur. Bu makro moleküllerin artık vücut için yabancılaşmış yeni şekilleri nedeniyle bu ilaçların sitotoksik etkileri yanında mutajenik ve karsinojenik etkileri de ortaya çıkabilir. Azotlu hardallar, 'pro-drog'lardır. Vücuda verildiklerinde, etilenimonyum türevlerine dönüşürler daha sonra amino, karboksil, sülfidril veya imidazol kalıntıları gibi nükleofilik gruplar karşısında karbonyum ara basamağı üzerinden bunlara kovalan bağlarla bağlanırlar. Bu ilaçlardan bazıları Meklorektamin, Melfalan, Siklofosamid, Ifosfamid ve Klorambusil olarak sayılabilir (Brewer ve ark., 1961; Lawley ve Brookes, 1967; Struck ve ark., 1971; Connors ve ark., 1974; Vistica ve ark., 1978) (Şema 3). Örnek bir bağlanma reaksiyonu, Şema 4'de gösterilmiştir.



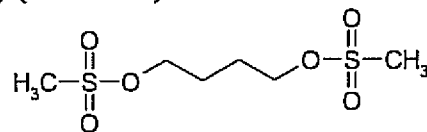
Şema 3. Bazı Azotlu Hardal Bileşikleri



Şema 4. Azotlu Hardalların Etki Mekanizması

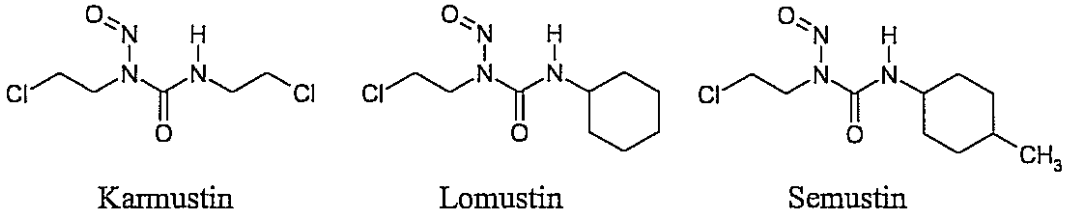
Bu grup ilaçlar, santral sinir sistemi gibi yağlı dokularda oluşan kanser dokularında, kanda iyonik bileşikler halinde bulunmaları nedeniyle ve kan-beyin engelini aşamamaları nedeniyle, başarısız kalmaktadırlar.

Alkilsulfonatlar, nükleofillerle SN_2 mekanizmasıyla reaksiyona girerler. Yani reaksiyon hızı, hem alkilsulfonatın hem de nükleofilin konsantrasyonuna bağlıdır. Bu yönüyle azotlu hardallardan ayrılırlar. Alkili hardaların nükleofillerle reaksiyona girmesinde hızı belirleyen basamak, etilen imonyum iyonunun oluşması basamağıdır, yani reaksiyon SN_1 mekanizmasına göre yürümektedir. Bu grupta bulunan ve tedavide kullanılan bileşik olarak Busulfan'dan söz edilebilir (Tong ve Ludlum, 1980) (Formül 1).

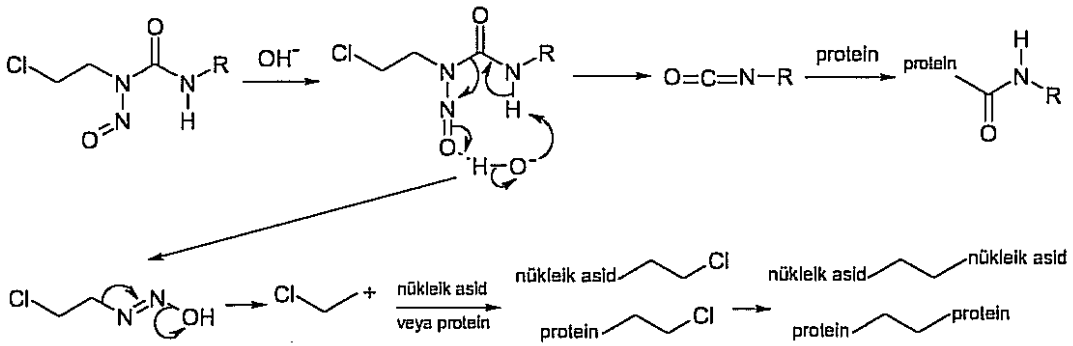


Formül 1. Busulfan

Nitrozoüreler, yapı olarak azotlu hardallara benzemelerine rağmen, etki mekanizmaları onlarınkinden biraz farklıdır ve hem alkilleyici bir ajan olarak hem de karbamoilleyici ajan olarak etki ederler. Karmustin, Lomustin ve Semustin (Şema 5) gibi ilaçların yer aldığı, bu grup ilaçların etki mekanizmaları, Şema 2.6'daki gibi önerilebilir (Montgomery ve ark., 1975; Reed ve ark., 1975; Pratt ve ark., 1994; Thurston, 2007).

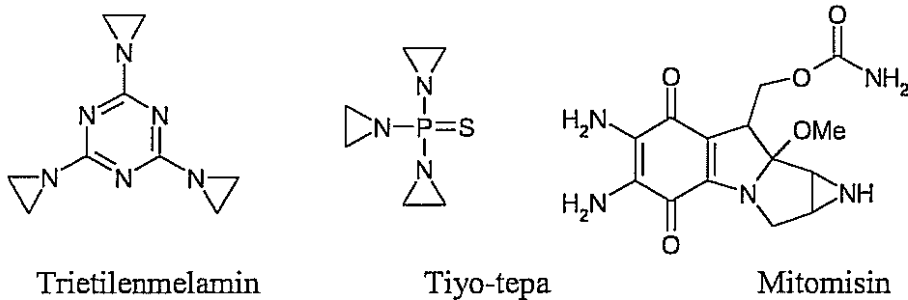


Şema 5. Bazı Nitrozoüreler

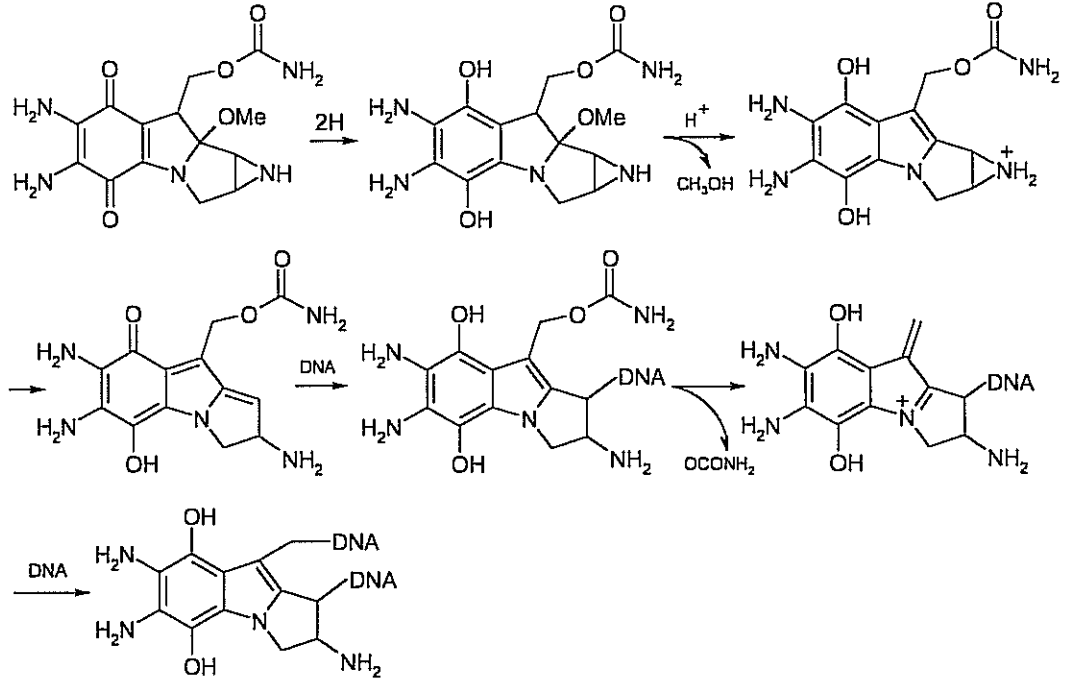


Şema 6. Nitrozoürelerin Etki Mekanizması

Aziridinler de denilen etileniminlerdeki gergin halka yapısı nedeniyle nükleofillerle kolayca reaksiyona girerek, kovalan bağlar oluşturabilirler. Söz konusu gergin halka yapısı, imonyum iyonu ara ürününe benzeş yapı olarak düşünülebilir. Trietilenmelamin, Tiyo-tepa ve Mitomisin, bu grup ilaçlardandır ve etki mekanizmaları Şema 8'deki gibi önerilebilir (Rutty ve Connors 1977; Ames ve ark. 1983; Hodges ve Remers 1981; Iyengar ve ark. 1981; Orlemans ve ark. 1989; Skibo ve ark. 1994; Maliepaard ve ark. 1997; Naylor ve ark. 1998; Pratt ve ark., 1994; Thurston, 2007) (Şema 7).



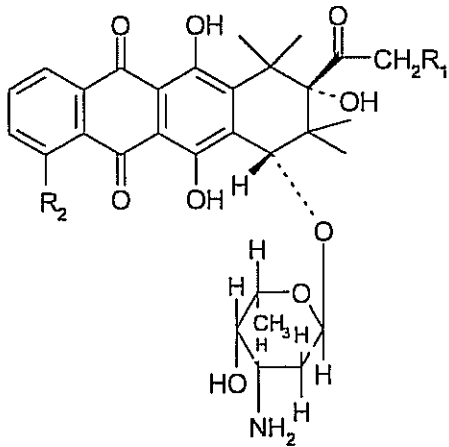
Şema 7. Bazı Aziridin Bileşikleri



Şema 8. Mitomisin'in Etki Mekanizması

Nonkovalan DNA Bağlayan İlaçlar

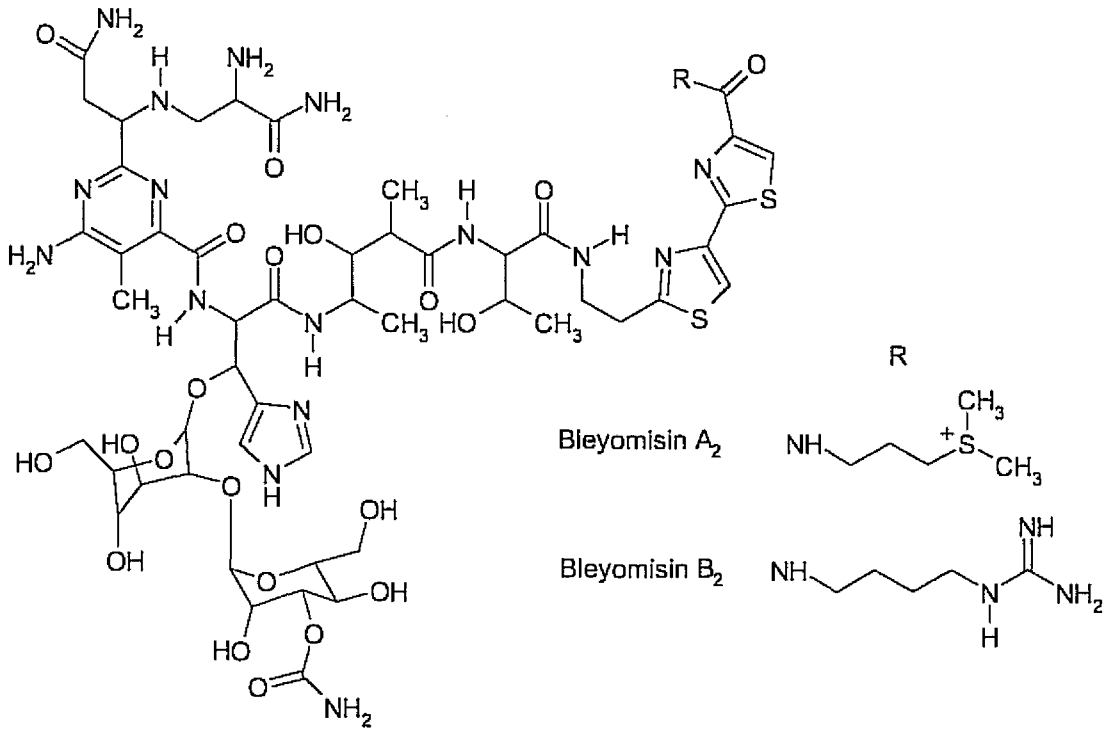
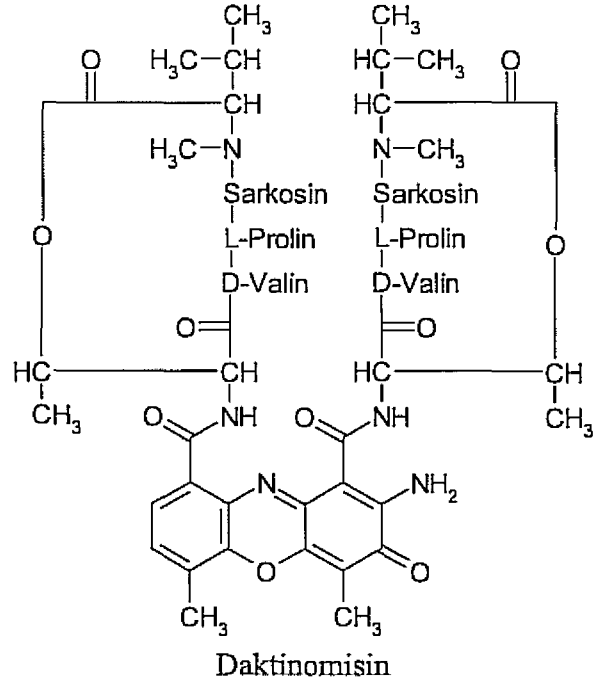
Antrasiklin'ler, Daktinomisin, Bleyomisin ve Blikamisin antibiyotiklerinin ve mitoksantron'ların içinde bulunduğu bu grup ilaçlar (Şema 9) kelat bağlarla, DNA moleküllerine bağlanırlar (Waring, 1970; Mizuno ve ark., 1975; Momparler ve ark., 1976; Wang ve ark., 1987). Böylece RNA ve DNA sentezi inhibe edilmiş olur.



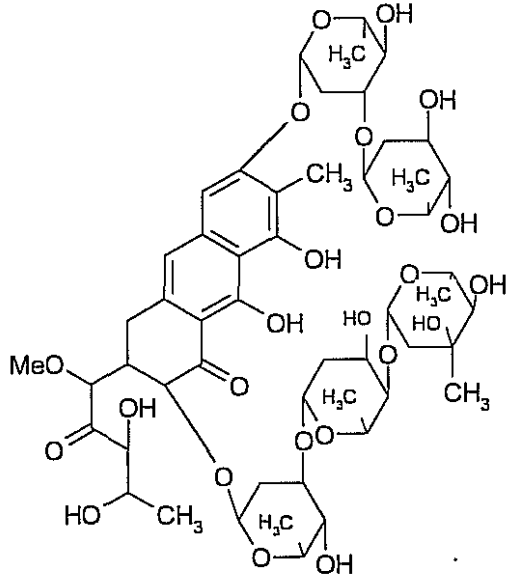
Antrasiklin

Şema 9. Bazı Antikanser Etkili Antibiyotikler

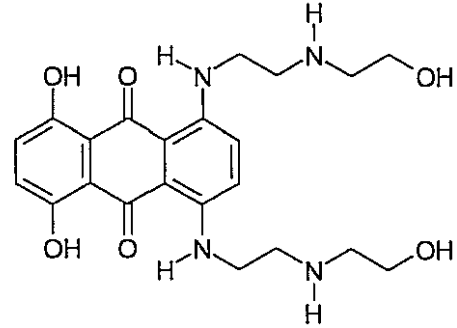
	R ₁	R ₂
Doksorubisin	OH	OCH ₃
Daunorubisin	H	OCH ₃
Idarubisin	H	H



Şema 9. (Devam) Bazı Antikanser Etkili Antibiyotikler



Plisamsin (Mitramisin)

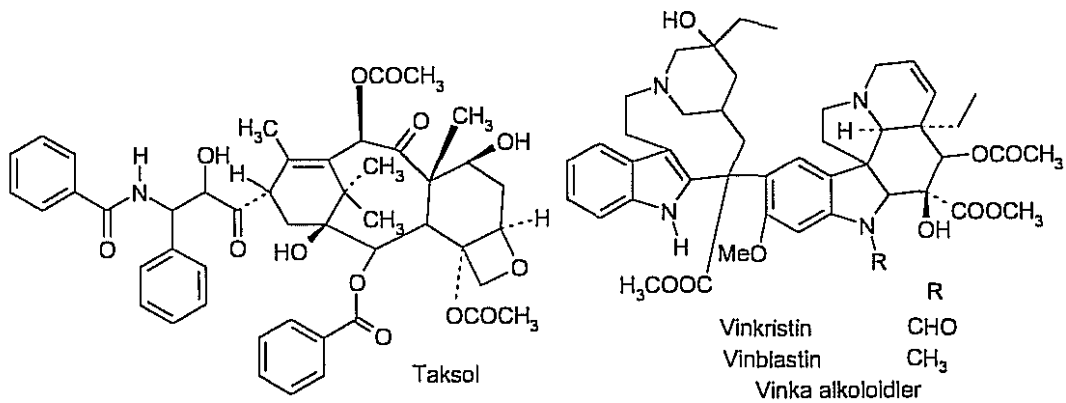


Mitoksantron

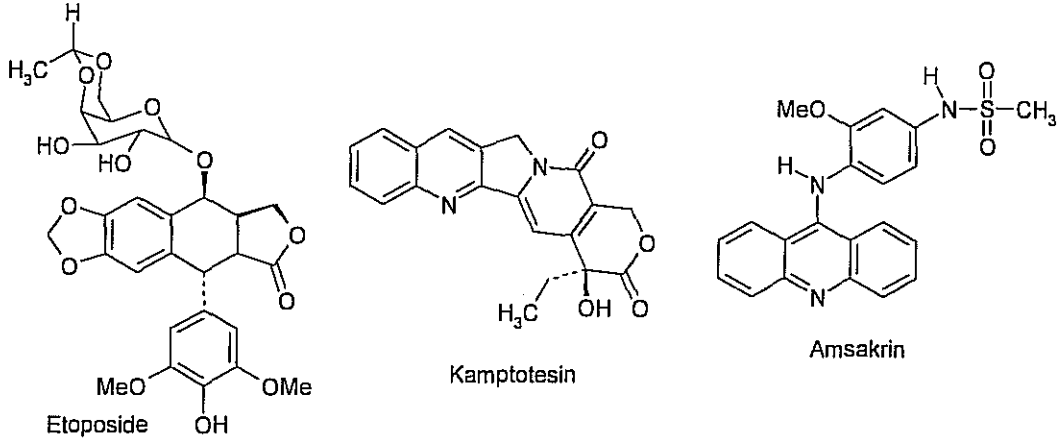
Şema 9. (Devam) Bazı Antikanser Etkili Antibiyotikler

Kromatin Fonksiyon İnhibitörleri

Bu grup ilaçlar, DNA liflerinin sarmal yapısını sağlayan topoizomerazların inhibitörleri ile hücre morfolojisini ve hareketliliğini sağlayan protein yapıdaki mikrotübüllerin inhibitörleridirler. Etoposid, Amsakrin ve Kamptoteşin'in yer aldığı topoizomeraz inhibitörleri, DNA lifciklerinin bir araya gelmesini engelleyerek denatüre olmalarını sağlarlar. Vinka alkaloidleri ve Taksol'un yer aldığı mikrotübül inhibitörleri de, topoizomeraz inhibitörlerinininkine benzer şekilde, hücrede RNA ve DNA sentezi için gerekli olan proteinlerin denaturasyonunu sağlayarak etki gösterirler (Ross ve ark., 1984; Denny ve ark., 1990; Gewirtz, 1991; Skibo ve ark., 1997) (Şema 10).



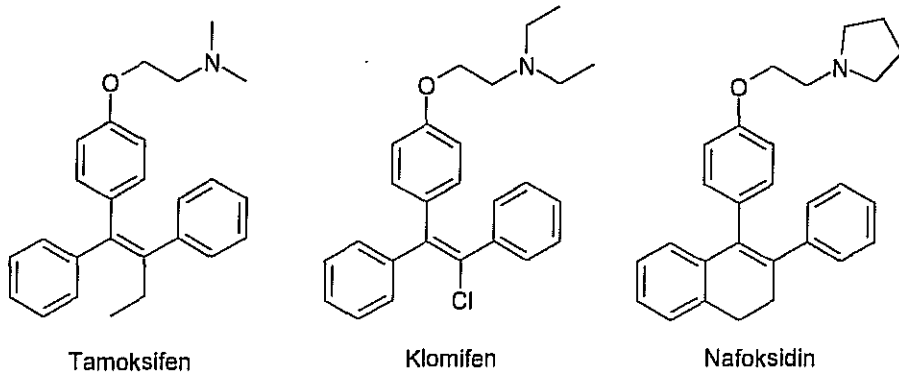
Şema 10. Bazı Kromatin Fonksiyon İnhibitörleri



Şema 10. (Devam) Bazı Kromatin Fonksiyon İnhibitörleri

Endokrin Fonksiyonları Etkileyen İlaçlar

Antikanser ajan olarak cinsiyet hormonları (androjenler, östrojenler ve projestinler) ve glukokortikoidler kullanılmaktadır (Kayaalp, 2000; Pratt ve ark., 1994; Foye ve ark., 1995). Bu ilaçlar, normalde, hormona bağımlı olarak proliferasyona uğrayan veya hormon tarafından proliferasyonu baskı altında tutulan dokulardan kaynaklanan neoplazmaların tedavisinde kullanılırlar. Hormona bağımlı hücrelerin kanserleşmesi durumunda söz konusu hormona bağımlılıklarını genellikle korurlar. Bu özellik de, bu hormonların, ilgili dokuların tümörlerine karşı kullanılmasını mümkün hale getirir. Androjenler, menopoz veya menopoz öncesi dönemdeki kadınların meme kanserlerinde kullanılabilirler. Östrojenler de erkeklerde prostat kanserine karşı kullanılabilir. Antiöstrojen etkili sentetik bileşiklerden Klomifen, Nafoksidin ve Tamoksifen (Şema 11), östrojen reseptörleriyle östrojene karşı yarışarak etkileşmeleri nedeniyle son zamanlarda bazı kanser türlerinde oldukça etkin bir şekilde kullanılabilirdiği belirtilmektedir (Kayaalp, 2000; Pratt ve ark., 1994).

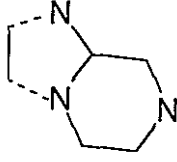


Şema 11. Bazı Östrojen Antagonistleri

İmidazo[1,2-a]pirazin Halka Sisteminin Oluşturulması

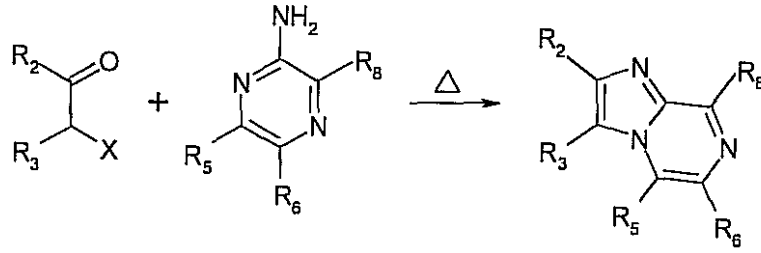
Literatür araştırmaları sonunda, imidazo[1,2-a]pirazin halka sisteminin oluşturulması için kullanılan yöntemler başlıca iki grup altında toplanabilir.

1,2- ve 3,4-Bağlarının Oluşturulması:



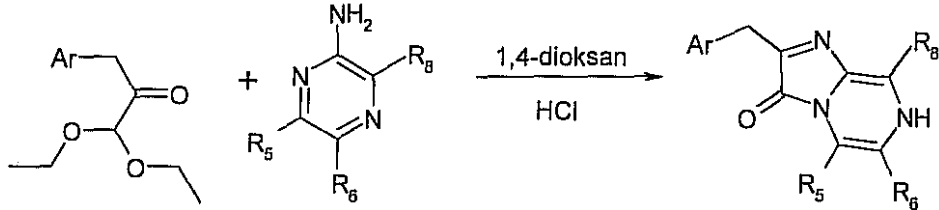
Şema 12. İmidazo[1,2-a]pirazinin 1,2- ve 3,4- Bağ Oluşumu

Bu grupta, uygulamada iki reaksiyon yolu göze çarpmaktadır. Bu yollardan literatürde en çok kullanılan ilkinde 1,2- ve 3,4-bağlarının her ikisi de aynı anda oluşturulur. Bu sentez yönteminde, başlangıç maddesi olarak 2-aminopirazin türevleri, α -fonksiyonel karbonil bileşikleriyle reaksiyona sokularak imidazo[1,2-a]pirazin halka sistemine ulaşılmıştır. Fonksiyonel karbonil bileşiği olarak çoğunlukla α -halokarbonil bileşikleri kullanılmıştır (Werbel ve Zamora, 1965; Guerret ve ark., 1971; Depompei ve Paudler, 1975; Schneller ve May, 1978; Lumma ve Springer, 1981; Hartman ve Hartman, 1983; Parkanyi ve ark., 1984; Abignente ve ark., 1986; Gueiffier ve ark., 1992; Maccoss ve ark., 1993) (Şema 13).



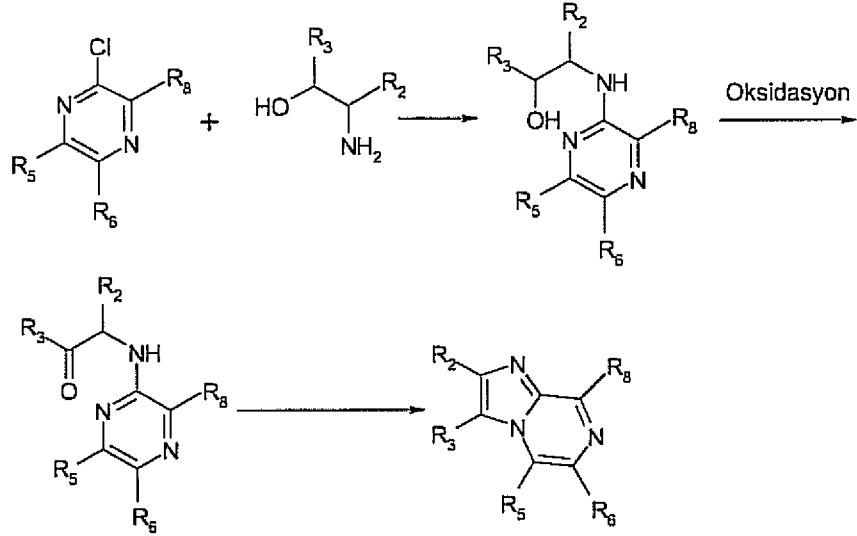
Şema 13. 1,2- ve 3,4- Bağ Oluşumu

En yaygın kullanılan diğer α -fonksiyonel karbonil bileşikleri, α -ketoasetallerdir. 2-Aminopirazinle α -ketoasetallerin asit katalizörlüğünde reaksiyona sokulmasıyla elde edilen 3,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-3-on türevleri, üzerinde en çok çalışılan konu olmuştur. Bunun nedeni, bu bileşiklerin doğal kaynaklı kemilüminesan maddelerin türevleri olmalarıdır (Toshio ve ark., 1968; Yoshito ve ark., 1970; Sumi ve ark., 1970a; Sumi ve ark., 1970b; Sumi ve ark., 1970c; Mccapra ve ark., 1972; Hori ve Cormier, 1973; Adamczyk ve ark., 2003; Arrault ve ark., 2003) (Şema 14).



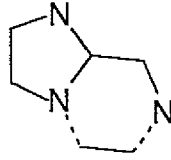
Şema 14. 3,7-Dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-3-on

İkinci reaksiyon yolunda, önce 1,2-bağı oluşturulmuştur. Bunun için, 2-halopirazinler, bir aminoetanol bileşiğiyle reaksiyona sokulmuş ve 2-sübstitüe amin fonksiyonu elde edilmiştir. Daha sonra, alkol fonksiyonu oksitlenerek ketona dönüştürülmüştür. Elde edilen ara bileşiğin intramoleküler kondenzasyonu sonucu da, 3,4-bağı oluşturulmuştur (Lumma ve ark., 1983; Meurer ve ark., 1992; Blackburn ve ark., 1998) (Şema 15).



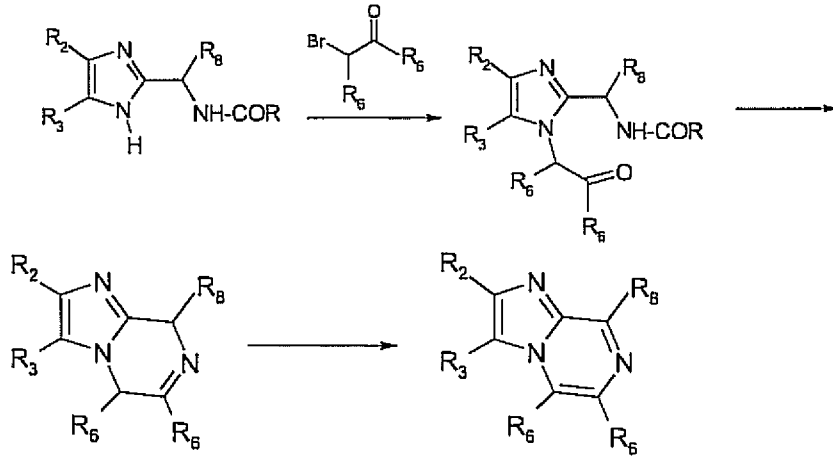
Şema 15. Penta Sübstitüe İmidazo[1,2-a]pirazin 1

4,5- ve 6,7-Bağlarının Oluşturulması:



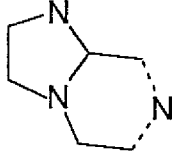
Şema 16. İmidazo[1,2-a]pirazinin 4,5- ve 6,7- Bağlarının Oluşumu

Bu yöntemde, başlangıç maddesi olarak, 2-aminometilimidazol türevleri kullanılmıştır. 2-Aminometil türevi, önce bir α -halokarbonil bileşiği ile reaksiyona sokularak 4,5-bağı oluşturulmuştur. Daha sonra intramoleküler kondenzasyonla imidazo[1,2-a]pirazin halkası elde edilmiştir (Gordon ve Morgan, 1997; Prevost ve ark., 2000; Thurieau ve ark., 2000; Contour-Galcera ve ark., 2001; Hartz ve ark., 2002; Thurieau ve ark., 2002; Prevost ve ark., 2003) (Şema 17).



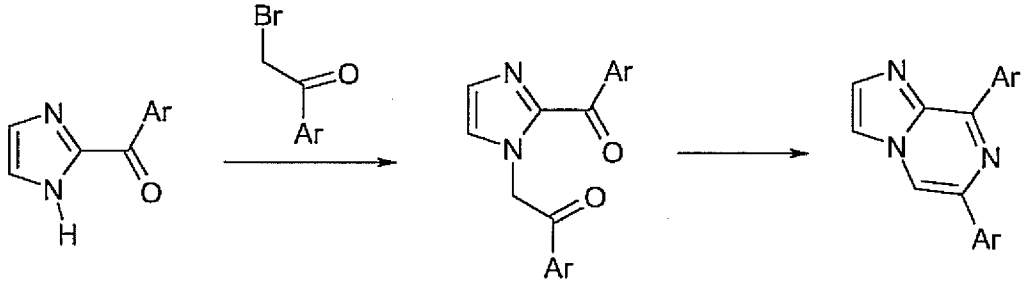
Şema 17. Penta Sübstitüe İmidazo[1,2-a]pirazin 2

6,7- ve 7,8-Bağlarının Oluşturulması:



Şema 18. İmidazo[1,2-a]pirazinin 6,7- ve 7,8- Bağlarının Oluşumu

Demirayak ve Kayagil (2005) tarafından geliştirilen bu yöntemde, 2-ariloilimidazol türevleriyle fenasilbromürlerin reaksiyonundan elde edilen ve bir diketon türevi olan, 1-(2-aril-2-okzoetil)-2-ariloilimidazol kullanılarak, 6,8-diarilimidazo[1,2-a]pirazin türevleri elde edilmiştir.

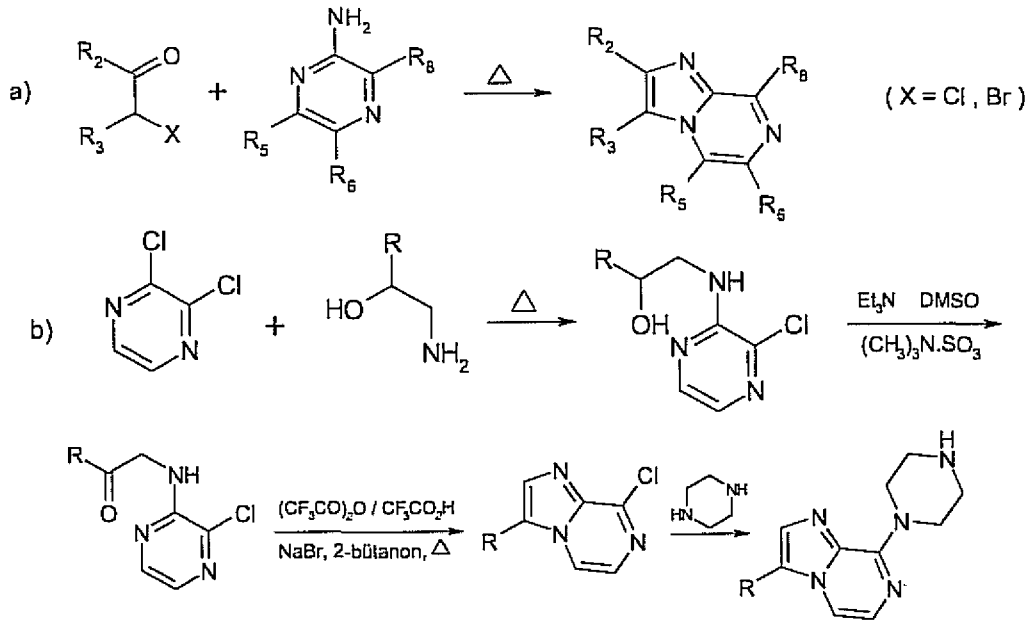


Şema 19. 6,8-Diarilimidazo[1,2-a]pirazin

İmidazo[1,2-a]pirazin Türevleri ile İlgili Kaynak Bilgileri

İmidazo[1,2-a]pirazin türevleriyle ilgili olarak yapılan kaynak taramasında, üzerinde en çok çalışılan farmakolojik etkilerin, inotropik, antihipertansif, antiülser, antiinflamatuvar, GABA reseptör ligandı, ve antikanser etkiler olduğu görülmüştür. Aşağıda bazı çalışmalar Gereçler ve Yöntemler Bölümünde verilen genel sentez yöntemleriyle uyum gözetilerek özetlenmiştir.

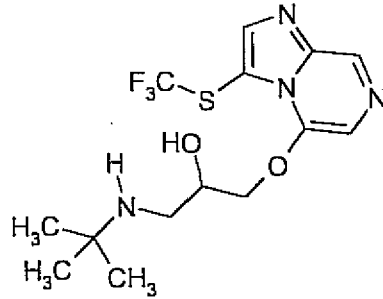
Lumma ve ark. (1983) tarafından yapılan bir çalışmada, 2-aminopirazinlerin α -halokarbonil bileşikleriyle veya 2-halopirazinlerin etanolamin bileşikleriyle uygun reaksiyon basamakları sonucu halosüstitüe imidazo[1,2-a]pirazin türevleri hazırlanmıştır. Bu bileşiklerin piperazin ile reaksiyonundan da, 8-(piperazin-1-il)imidazo[1,2-a]pirazinler elde edilmiştir (Şema 20).



Şema 20. Bazı Halosüstitüe İmidazo[1,2-a]pirazin Türevlerinin Sentezi

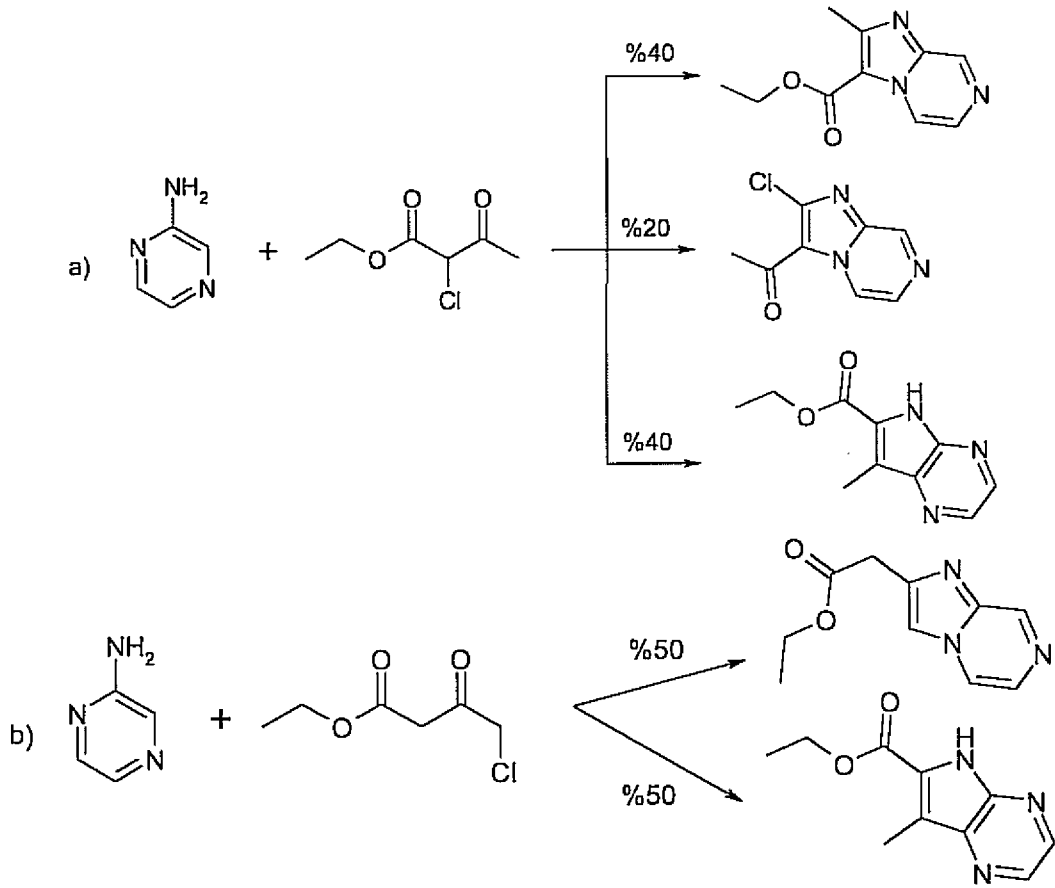
Bileşiklerin, α -adrenerjik reseptörlerin alt tiplerine *in vitro* olarak, seçici ilgileri araştırılmıştır. Bileşiklerin sözkonusu etkileri, Klonidin ve Prazosine karşı değerlendirilmiştir (Lumma ve ark., 1983).

Baldwin ve Lumma (1979) yaptıkları bir patent çalışmasında antihipertansif ve β -sempatolitik etkili imidazo[1,2-a]pirazin türevlerini sentezlemişlerdir (**Şema 21**).



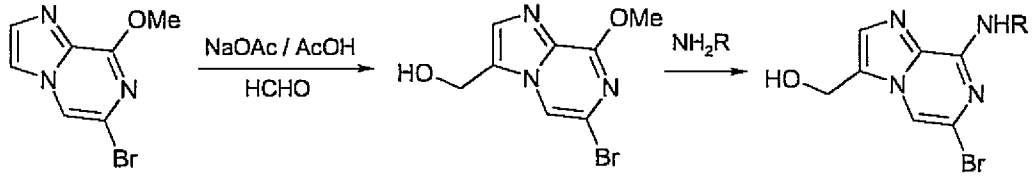
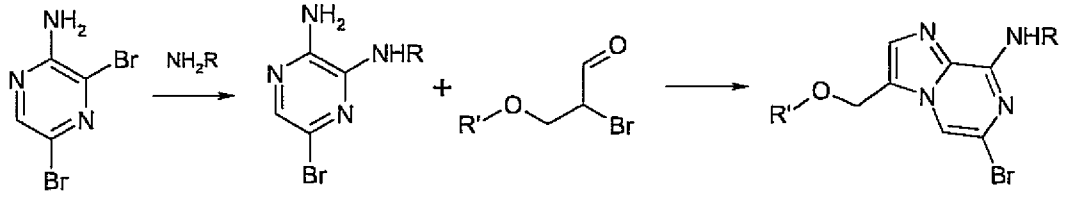
Şema 21. İmidazo[1,2-a]pirazin TrifloroMetiltiyoksi Türevi

Benzer bir çalışmada, 2-aminopirazinler, etil 2-kloroasetat veya etil 4-kloroasetat ile reaksiyona sokulmuştur. Kullanılan haloketonların özelliği nedeniyle izomerler oluşmuştur. Elde edilen bileşiklerin üterin kaslarına olan gevşetici etkileri, antibronkospastik etkileri ve kardiyak stimüle edici etkileri araştırılmıştır (Sablayrolles ve ark., 1984) (**Şema 22**).



Şema 22. Bazı İmidazo[1,2-a]pirazin ve Pirolo[2,3-b]pirazin Türevlerinin Sentezi

Vitse ve ark. (1999) tarafından yapılan bir çalışmada, bazı imidazo[1,2-a]pirazin türevleri, hem doğrudan halka kapatma, hemde imidazo[1,2-a]pirazinlerden elektrofilik süstitüsyon yöntemi kullanılarak elde edilmişlerdir. Bunun için 2-amino-3-alkilaminopirazin türevleri uygun bir 2-bromo-1,1,3-trialkoksipropan ile reaksiyona sokularak 3-alkoksimetil-8-(süstitüe amino)imidazo[1,2-a]pirazin bileşikleri sentezlenmiştir. Bunun dışında halojen ya da metoksi süstitüe imidazo[1,2-a]pirazin bileşiklerinden hareketle, süstitüsyon reaksiyonlarıyla yeni bileşiklere ulaşılmıştır. Elde edilen bileşiklerin fosfodiesteraz (PDE) üzerine inhibe edici etkileri araştırılmış ve bütün bileşiklerin Teofilinden daha etkili oldukları saptanmıştır (Şema 23).

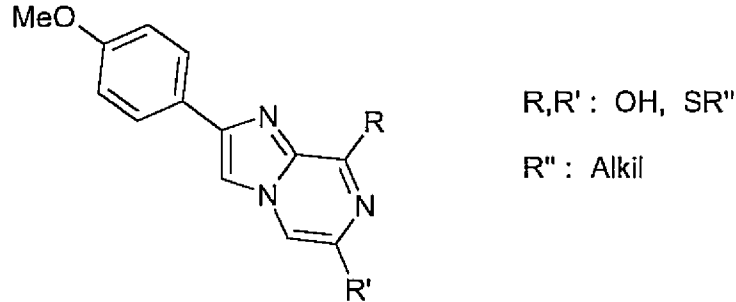


R = H , CH₃ , C₂H₅

R' = CH₃ , C₂H₅

Şema 23. Bazı Halo-amino-imidazo[1,2-a]pirazin Türevlerinin Sentezi

Heider ve arkadaşlarının (1986) yaptığı bir patent çalışmasında 2-aminopirazinlerle ω-bromo-4-metoksiasetofenon reaksiyona sokularak, 2-(4-metoksifenil)imidazo[1,2-a]pirazinler elde edilmiş ve inotropik etkileri araştırılmıştır (Şema 24).

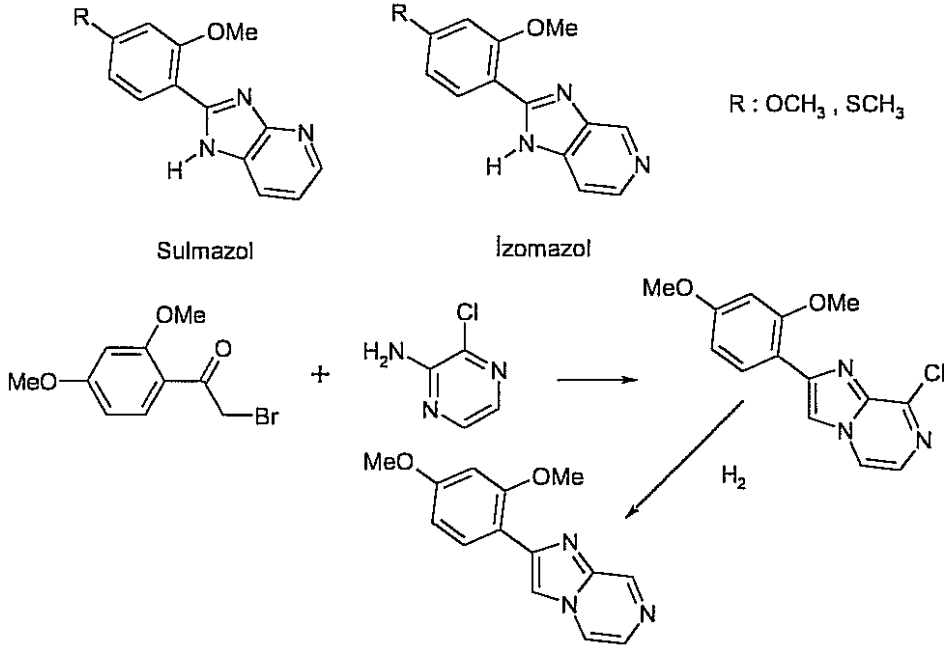


R,R' : OH, SR''

R'' : Alkil

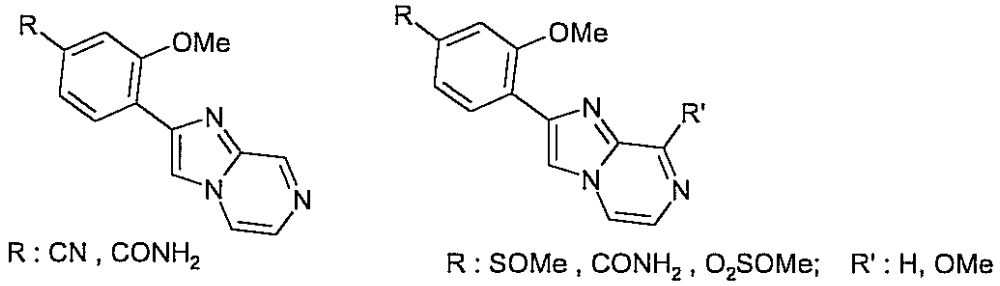
Şema 24. 2-(4-Metoksifenil)imidazo[1,2-a]pirazin

Spitzer (1984); Spitzer ve ark. (1988) tarafından yapılan bir çalışmada, inotropik etkili olduğu bilinen Sulmazol ve İzomazol analogu, imidazo[1,2-a]pirazin türevi bileşikler sentezlenerek etkileri araştırılmıştır. Elde edilen bileşiklerin Sulmazol ve İzomazole göre halka azotlarının konumlarının inotropik aktivite üzerindeki rolünü incelemiştir (Şema 25).



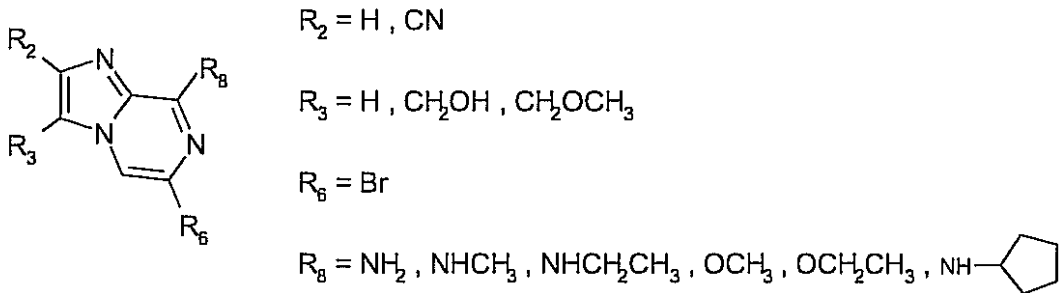
Şema 25. 2-Arylimidazo[1,2-a]pirazin

Barraclough ve ark., (1986); (1994) yaptıkları çalışmalarda, Spitzer'in çalışmasına benzer şekilde, bazı imidazo[1,2-a]pirazin türevlerini sentezleyerek inotropik etkilerini araştırmışlardır. Elde edilen etki değerleri İzomazolünki ile kıyaslanmış ve yapı etki ilişkileri incelenmiştir (Şema 26).



Şema 26. 2-Aryl-8-sübstitüe İmidazo[1,2-a]pirazin

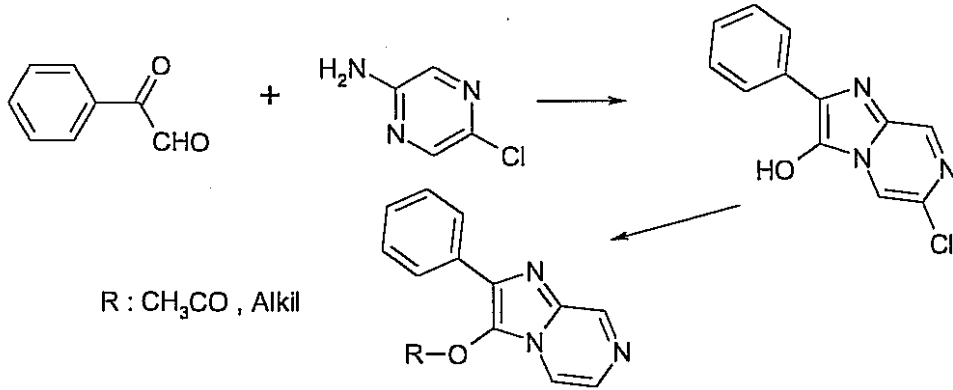
Bonnet ve ark., (1992) yaptığı bir araştırmada alkoksi ve alkilamino sübstitüe imidazo[1,2-a]pirazin türevi bileşikler sentezleyerek, antibronkospastik etkilerini araştırmışlardır (Şema 27).



Şema 27. Bazı Tetrasübstitüe İmidazo[1,2-a]pirazin Türevleri

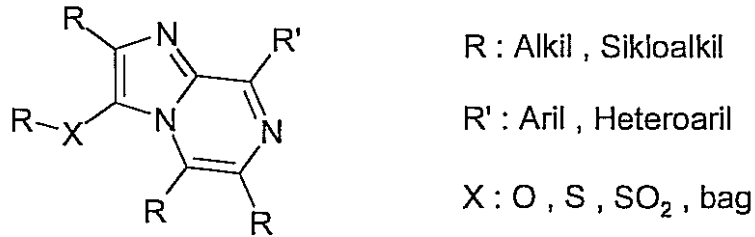
Yukarıdaki çalışmada elde edilmiş olan bileşiklerin antiproliferatif etkileri, Zurbonsen ve ark. (1997a; (1997b); (1999) tarafından araştırılmıştır. Bu bileşiklerden 6-bromo-8-metilaminoimidazo[1,2-a]pirazin-2-karbonitril (SCA-40), kardiyovasküler etkiler açısından ayrı bir önem arz etmiştir. Bu bileşiğin kardiyovasküler etkileri, değişik araştırma gruplarınca çalışılmıştır (Laurent ve ark., 1993; Michel ve ark., 1993; Cortijo ve ark., 1996; Naline ve ark., 1996; Muler-Schweinitzer ve ark., 1997; Pocock ve ark., 1997).

Barlin ve ark., (1983); (1992) tarafından yapılan çalışmalarda, 2-aminopirazin türevleri fenilgliyoksal ile reaksiyona sokularak, fenilimidazopiridazinon türevleri elde edilmiştir. Bu türevlerin 3-okzo grubunun keto-enol dengesinden yararlanılarak asetiloksi ve alkiloksi türevlerine geçilmiş, elde edilen bileşiklerin santral sinir sistemi üzerine olan etkileri araştırılmıştır. Elde edilen etki değerleri, Diazepamınki ile kıyaslanmıştır (Barlin ve ark., 1983; Barlin ve ark., 1992) (Şema 28).



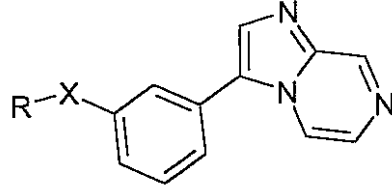
Şema 28. 2,3-Disüstitüe İmidazo[1,2-a]pirazin

Bakthavatachalam ve ark., (2002) yaptıkları bir patent çalışmasında, anksiyete ve depresyon gibi değişik nörolojik ve psikolojik hastalıkların tedavisinde kullanılabilecek bazı süstitüe imidazo[1,2-a]pirazin türevi bileşikleri sentezlemişlerdir (Şema 29).



Şema 29. 2,3,5,6,8-Pentasüstitüe İmidazo[1,2-a]pirazin

Goodacre ve ark., (2002) tarafından yapılan bir patent çalışmasında, bazı imidazo[1,2-a]pirazin türevi bileşikler elde edilmiş ve GABA reseptörleri üzerine olan etkileri araştırılmıştır (Şema 30).

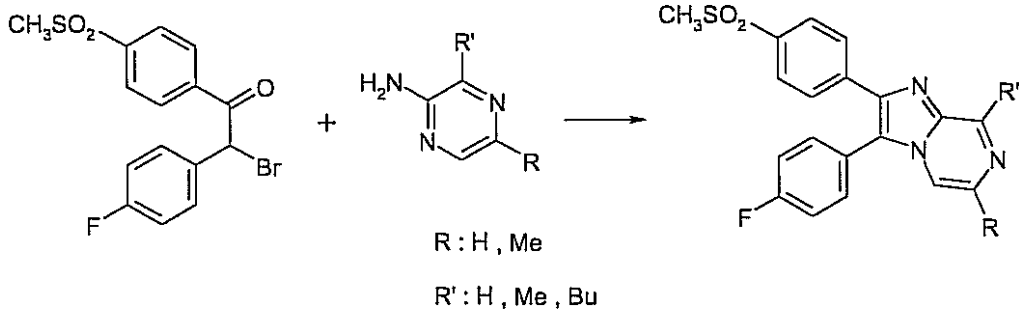


R : Aril , Heteroaril

X : O , NH , bag

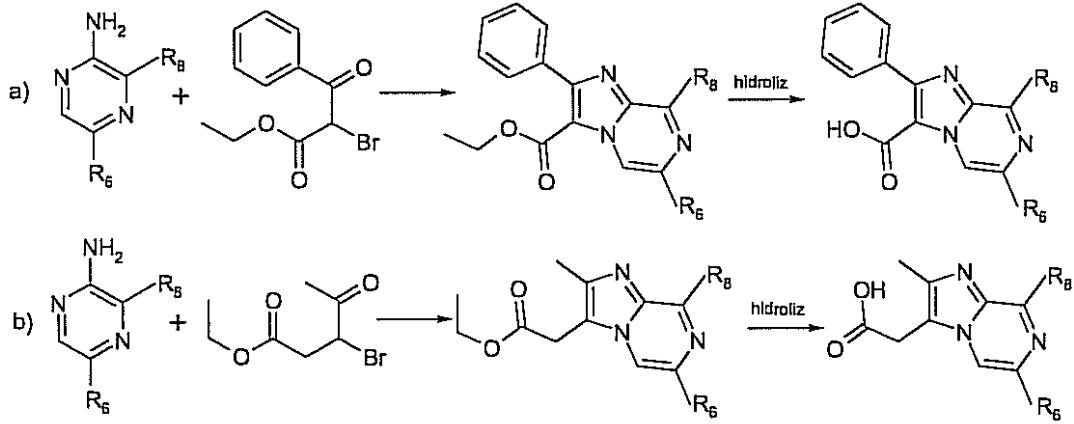
Şema 30. 3-Arylimidazo[1,2-a]pirazin

Almansa ve ark., (2001) yaptığı bir çalışmada, bazı pirazolopirimidin türevleri ve bunun biyoizosteri olan 2,3-diarilimidazo[1,2-a]pirazin türevlerini hazırlayarak selektif COX-2 inhibitörü etkileri araştırılmıştır (Şema 31).



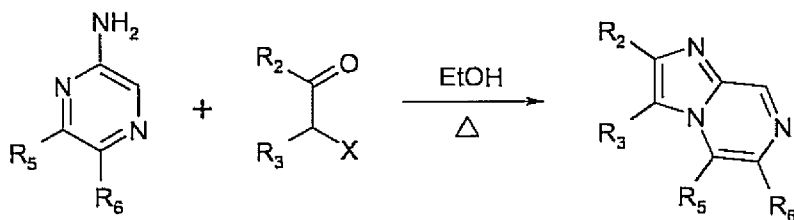
Şema 31. 2,3-Diaril-6,8-disübstitüe İmidazo[1,2-a]pirazin

Abignente ve ark., (1981; (1985); (1992); (1993) yaptıkları çalışmalarda 2-aminopirazinlerle, klorokarbonil bileşiği olarak, etil 2-benzoil-2-bromoasetat ve etil 3-bromo-4-okzopentanoat kullanarak yeni bazı izomerik bileşikler elde etmişlerdir. Bileşiklerin ester gruplarının hidroliz edilmesiyle kazanılan karboksitürevlerinin antienflamatuar etkileri, karragen ile ödem oluşturulmuş tavşan pençeleri kullanılarak araştırılmıştır (Şema 32).



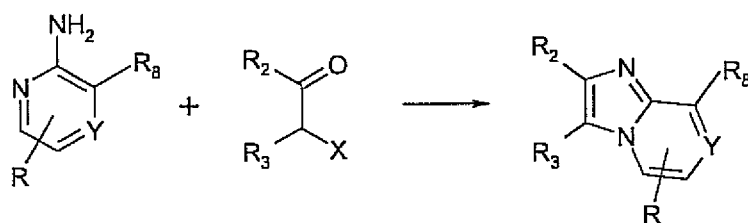
Şema 32. Bazı 3-karboksilik Asit İmidazo[1,2-a]pirazin Türevlerinin Sentezi

Yukardaki çalışmaların bir devamı niteliğindeki ve yine Abignente'nin de yer aldığı, Rimoli ve ark., (1997) yaptıkları bir çalışmada, yine 2-aminopirazin türevleriyle etil bromopiruvat, etil 4-kloroasetoasetat veya etil 2-kloroasetoasetat reaksiyona sokmuştur. Bazı imidazo[1,2-a]pirazin-karboksilik asit esterleri ve bunların hidroliz ürünleri hazırlanarak antienflamatuar etkileri araştırılmıştır (Şema 33).



X = Br , Cl ; R₂ = CH₃ , COOEt , CH₂COOEt ; R₃ = H , COOEt; R₅ = H , CH₃ ; R₆ = H , CH₃
Şema 33. Bazı 2,3,5,6-tetrasübstitüe İmidazo[1,2-a]pirazin Türevlerinin Sentezi

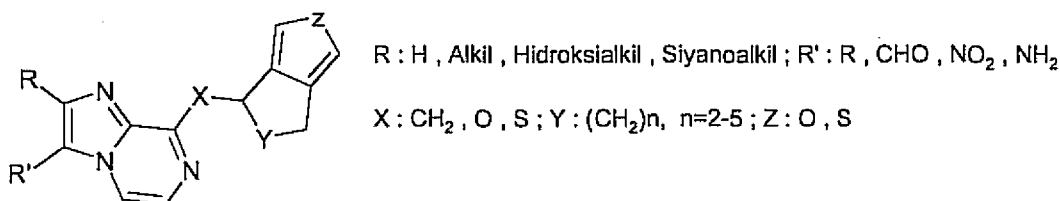
Kaminski ve ark., (1987); 1989) yaptığı iki çalışmada, 2-aminopiridin ve 2-aminopirazin türevleri, α-halokarbonillerle reaksiyona sokularak imidazo[1,2-a]piridin ve imidazo[1,2-a]pirazin bileşikleri hazırlanmış ve antiülser etkileri araştırılmıştır (**Şema 34**).



X = Br , Cl ; Y = CH , CCH₃ , CPhCHCH₂ , N ; R = H , CH₃ , CH₂CH₂Ph ; R₂ = H , CH₃
R₃ = H , CH₂CN , OCH₃ , SCH₃ , CH₃ ; R₈ = H , Cl , CHO , PhCH₂O , PhCH₂NH , PhCH₂CH₂

Şema 34. İmidazo[1,2-a]pirazin ve İmidazo[1,2-a]piridin

Bir patent çalışmasında, imidazo[1,2-a]piridin türevleri yanında, imidazo[1,2-a]pirazin türevleri sentezlenerek aspirinin oluşturduğu ülserlerin ve mide asidi salınımının inhibisyonu incelenmiştir (Joerg ve ark., 1989) (**Şema 35**).



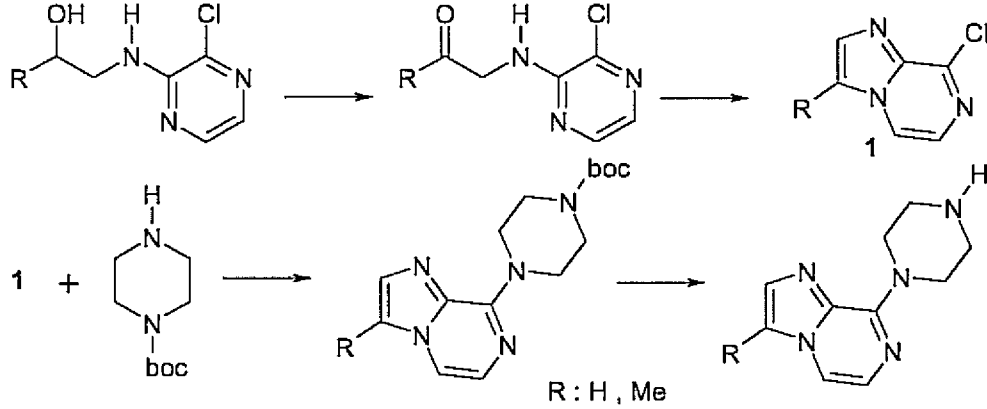
Şema 35. 2,3-Disübstitüe-8-heteroarilimidazo[1,2-a]pirazin

Bir başka patent çalışmasında, Bristol ve ark., (1983) elde ettikleri imidazopiridin, imidazopirimidin ve imidazopirazinlerin antiülser etkilerini araştırmışlardır (**Şema 36**).



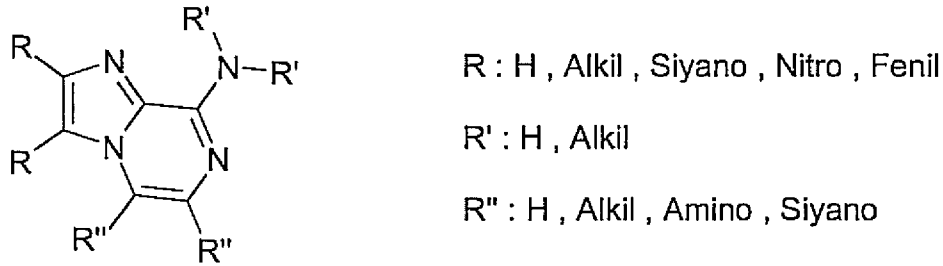
Şema 36. 2,3-Disübstitüe İmidazo[1,2-a]-piridin ve Pirazin

Maurer ve ark., (1992) yukarıda belirtilen imidazo[1,2-a]pirazin halka sisteminin 1,2- ve 3,4- bağlarının oluşturulmasıyla ilgili ikinci sentez yolunu kullanarak, 8-(piperazin-1-il)imidazo[1,2-a]pirazin türevlerini sentezleyerek hipoglisemik etkilerini araştırmışlardır (Şema 37).



Şema 37. 3-Sübtitüe-8-piperazinoimidazo[1,2-a]pirazin

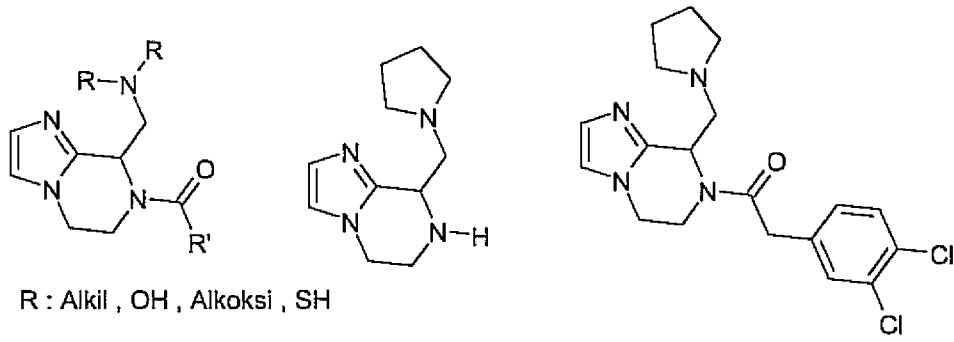
Sablaylorles ve ark., (1988) yaptığı başka bir çalışmada, 8-(sübtitüe amino)imidazopirazin türevleri sentezlenmiş ve antispazmodik aktiviteleri sıçan duedenumu üzerinde denenmiştir (Şema 38).



Şema 38. 2,3,5,6,8-Pentasübtitüe İmidazo[1,2-a]pirazin

Buraya kadar olan çalışmalarda, genel olarak 2-aminopirazinlerle α -halokarbonil bileşikleri arasındaki reaksiyonlarla, halka kapatma yöntemiyle verdikleri imidazo[1,2-a]pirazin türevleri elde edilmiştir. Bundan sonraki çalışmalarda, öncelikle imidazol halkası elde edilmiş, daha sonra bunun üzerine pirazin kalıntısı oluşturulmuştur.

Giardina ve ark., (1996) yaptığı bir patent çalışmasında, 4,5- ve 6,7- bağlarının oluşturulmasıyla ilgili sentez yolu kullanılarak bazı indirgenmiş imidazo[1,2-a]pirazin türevleri elde edilmiştir. Elde edilen bileşiklerin κ reseptörleri üzerine olan agonist etkileri araştırılmıştır (Giardina ve ark., 1996) (Şema 39).

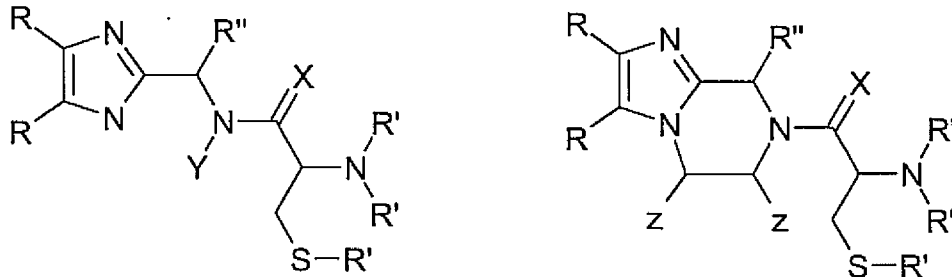


R : Alkil , OH , Alkoksi , SH

R' : Heteroaril

Şema 39. Bazı imidazo[1,2-a]pirazin Türevleri

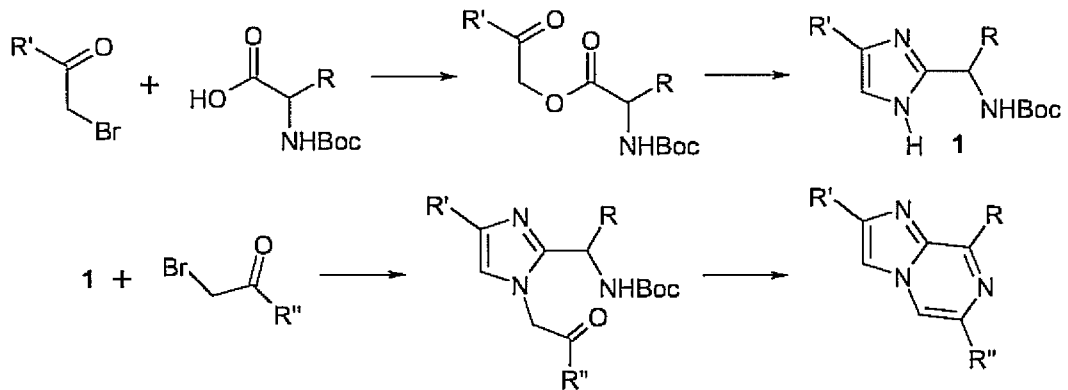
Prevost ve ark., (2000); 2003) yine benzer sentez yoluyla indirgenmiş imidazopirazin türevleri hazırlayarak antikanser etkilerini araştırmıştır (Şema 40).



R : H , Aminoasid ; R' : H , Alkil ; R'' : H , Alkil , Aril ; X : H₂ , O ; Y : Alkil ;
Z : H , Alkil , Aril , Heterosiklik

Şema 40. Bazı İndirgenmiş İmidazopirazin Türevleri

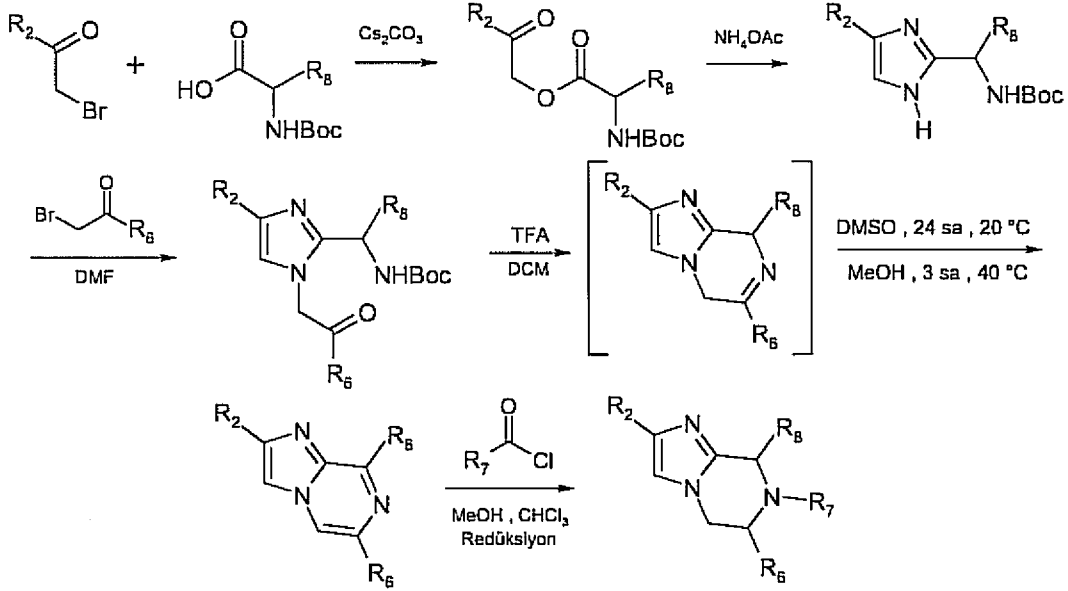
Thurieu ve ark., (2000); (2002) yaptığı çalışmalarda, amino grubu korunmuş olan bazı aminoasitler ve α-bromoketon bileşiklerinden hareketle kazanılan 2-(aminometil)imidazol türevleri sentezlenmiş ve bunlardan hareketle yine indirgenmiş imidazopirazin türevleri elde edilmiştir. Bileşiklerin antikanser etkileri araştırılmıştır (Şema 41).



R : Propilamin , Benzil ; R' : Fenil ; R'' : Fenil , Benzil , Heteroaril

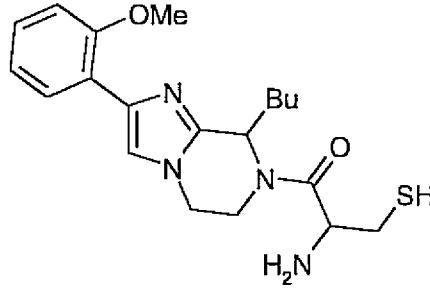
Şema 41. 2,6,8-Trisübstitüe İmidazo[1,2-a]pirazin Türevlerinin Sentezi

Contour-Galcera ve ark. (2001) yaptıkları bir çalışmada, öncelikle imidazol halkası elde edilmiş, daha sonra bunun üzerine pirazin kalıntısı oluşturulmuştur. Bunun için 2-(aminometil)imidazoller, α -haloasetil bileşikleriyle reaksiyona sokularak önce 1-(2-sübstitüe 2-okzoetil)-2-(aminometil)imidazol ara ürünleri elde edilmiş, daha sonra imidazo[1,2-a]pirazin halkası oluşturulmuştur (Şema 42).



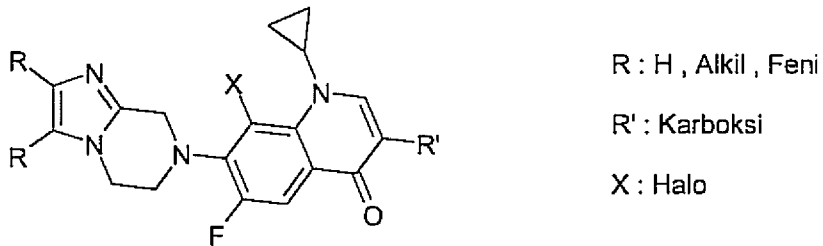
Şema 42. Bazı N-sübstitüe İmidazo[1,2-a]pirazin Türevlerinin Sentezi

Gordon ve Morgan'ın (1997) yaptığı patent çalışmasında, yukarıdaki çalışmaların bir benzeri olarak indirgenmiş imidazopirazinler elde edilmiş ve antikanser etkileri araştırılmıştır (Şema 43).



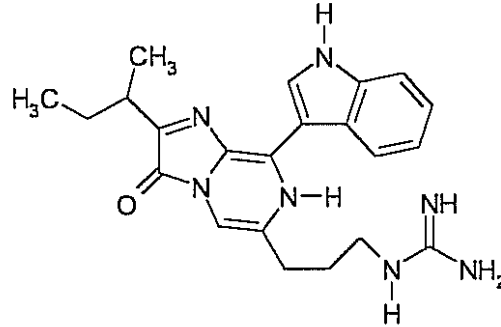
Şema 43. Tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazin

Miyake ve Yoshimura'nın (1989); (1990) yaptığı çalışmalarda, indirgenmiş imidazopirazin grubu, kinolon grubu antibiyotiklerin yapısında bir yan grup olarak yer almıştır. Elde edilen bileşikler beklendiği gibi antibakteriyel etki göstermişlerdir (Şema 44).



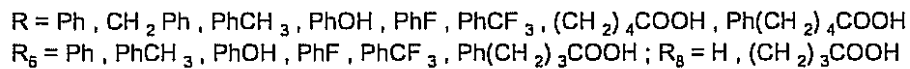
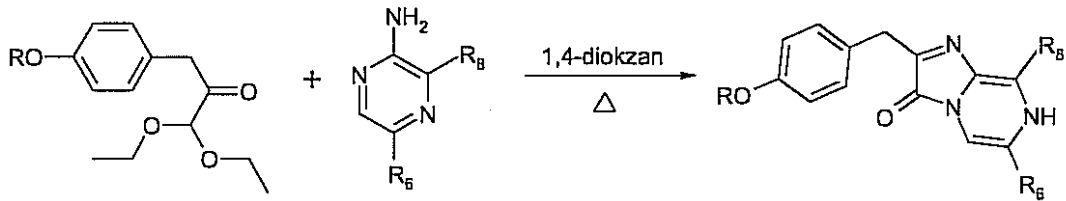
Şema 44. 2,3-Disübstitüe-7-heteroarilimidazopirazin

İmidazo[1,2-a]pirazinler üzerindeki büyük ilginin nedeni, *Cypridina luciferin*, *Cypridina hilgendorffii*, *Renilla luciferin*, *Renilla reniformis*, *Oplophorus gracilorostris* ve *Watasenia scintillans*, gibi bazı canlılardan elde edilen kemilüminesan maddelerin imidazo[1,2-a]pirazin türevleri olmasıdır (Toshio ve ark., 1968; Yoshito ve ark., 1970; Sumi ve ark., 1970a; Sumi ve ark., 1970b; Sumi ve ark., 1970c; Mccapra ve ark., 1972; Hori ve Cormier, 1973; Adamczyk ve ark., 2003; Arrault ve ark., 2003) (**Formül 2**). Bunlardan en çok rastlanana lusiferindir. Bu konudaki çalışmalardan birkaçı aşağıda özetlenmiştir.



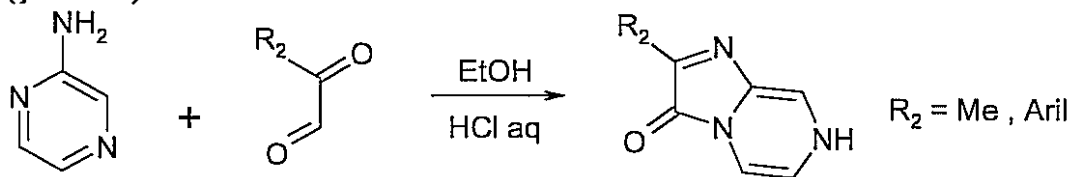
Formül 2. Lusiferin

Işık veren deniz canlılarından elde edilen bazı imidazo[1,2-a]pirazin türevi bileşiklerin türdeşlerinin sentezlenip, kemilüminesan özelliklerinin araştırıldığı bir çalışmada, başlangıç maddesi olarak aminopirazinler yanında daha önceki çalışmalardan farklı olarak α -haloketon yerine α -ketoasetaller kullanılmıştır (Adamczyk ve ark., 2003). Bu iki reaktifin reaksiyonu sonucunda elde edilen bileşikler 3,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-3-on yapısındadır (**Şema 45**).



Şema 45. Bazı 3,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-3-on Türevlerinin Sentezi

Önceki çalışmanın bir benzeri, 2-aminopirazinlerle, α -ketoaldehydlerin reaksiyona sokulması ve ürün olarak 3,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-3-on yapısında, antioksidan etkili bileşiklerin elde edilmesiyle ilgilidir (Arrault ve ark., 2003) (**Şema 46**).



Şema 46. Bazı İmidazo[1,2-a]pirazin-3-on Türevlerinin Sentezi

Mikrodalga Işıması Kullanılarak Yapılan Reaksiyonlar

Gedye'nin 1986 yılında ilk kez mikrodalga ısıtmasını organik sentezler için kullanmasından sonra, başlı başına bir mikrodalga organik kimyası ortaya çıkmış ve büyük bir uygulama alanı bulmuştur (Giguere ve ark., 1986; Gedye ve ark., 1988; Bose ve ark., 1991; Michael ve ark., 1991; Kingston ve Haswell, 1997; Deshayes ve ark., 1999; Varma, 1999; Blackwell, 2003; Kappe ve Stadler, 2005, Eycken ve Kappe, 2006).

Mikrodalga ışıması, organik reaksiyonları hızlandırır. Mikrodalga ışımasının neden olduğu ısınma, molekülün dipolik rotasyonu ve iyonik iletiminin sonucu olarak ortaya çıkar. Mikrodalgalar, elektromagnetik ışımanın bir şeklidir. Gerek mutfakta kullanılan ve gerekse ticari amaçlarla kullanılan mikrodalga fırınların çoğu 2450 MHz'lik bir frekansta çalışırlar. Bu salınımlı elektrik alana maruz kalan, devamlı dipolü olan moleküller kendi kendilerini düzene sokmaya çalışırlar. Bu alan, saniyede 4.9×10^9 kez salınım yaptığı için, bu moleküller sürekli olarak tekrar tekrar düzenlenirler. Bu hızlı hareket ve moleküller arası sürtünme sonucu, her saniye 10°C oranında artabilen şiddetli bir iç ısıya neden olur (Bose ve ark., 1991).

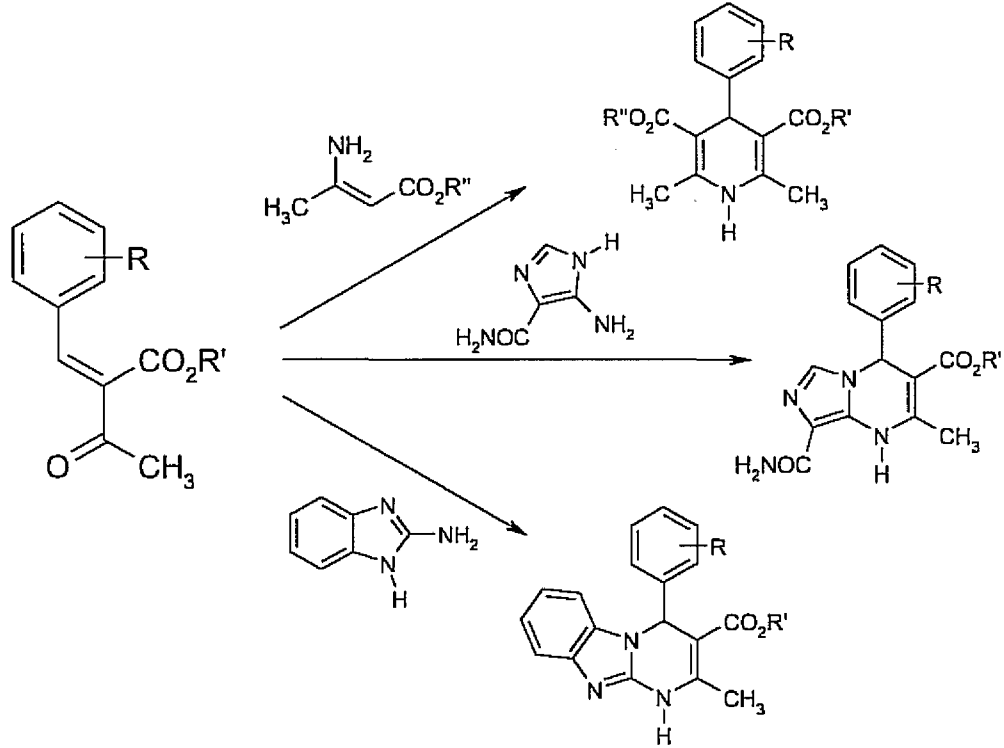
Su molekülü polar olduğu için mikrodalga ışınlarını çok iyi absorbe eder. Polar organik moleküller de mikrodalga ışınlarıyla ısıtılabilirler. Ancak, hidrokarbonlar polar moleküller olmadığı için bu ışınları çok zayıf bir şekilde absorbe ederler. Bu nedenle de, çok yüksek sıcaklıklarda bile ısınmazlar. Aynı nedenle, teflon, polistiren, cam ve buz mikrodalga ışınlarına karşı neredeyse transparandırlar (Blackwell, 2003).

Mikrodalga ışımasının yaptığı ısınma, yağ banyosu veya magnetik karıştırıcı gibi alışılmış yöntemlerle ısıtılan reaksiyon kaplarındaki ısınmaya göre daha homojendir. Söz konusu alışılmış ısıtma yöntemleriyle, ısı, reaksiyon kabının duvarlarından reaksiyon ortamına iletilir. Kabın duvarlarında yer yer fazla ısınmalara neden olabilir ve bu da reaksiyon yan ürünlerinin oluşmasına neden olabilir veya uzatılan ısıtma süresi, oluşan ürünlerin dekompoze olmasına yol açabilir. Mikrodalga ışıması ile yapılan ısıtmada, mikrodalga ışıması reaksiyon kabının duvarından geçer ve reaktantlar ısınır. Reaksiyon kabının duvarlarında bir ısınma gözlenmez. Bu nedenle yan ürün oluşumu azalacağı için, alışılmış ısıtma yöntemlerine oranla, mikrodalga ile sentezlenen bileşiklerin verimleri % 1-10 daha yüksek olabilir (Bose ve ark., 1991; Blackwell, 2003).

Yapılan uygulamalar, reaksiyon sürelerinin, günlerden saatlere hatta dakikalardan saniyelere düştüğünü göstermiştir. Reaksiyon veriminin yüksek olması, reaksiyon süresinin kısa olması, çok az çözücü kullanılması ve hatta hiç çözücü kullanılmaması çevre kirliliği açısından da önemli olmasından dolayı, bu yöntem 'yeşil kimya şartları' olarak nitelenmiştir (Blackwell, 2003). Bu reaksiyonların yapılmasında özel olarak hazırlanmış mikrodalga fırınlar kullanılabilirdiği gibi mutfak mikrodalga fırınları da kullanılabilir (Chen ve ark., 2000).

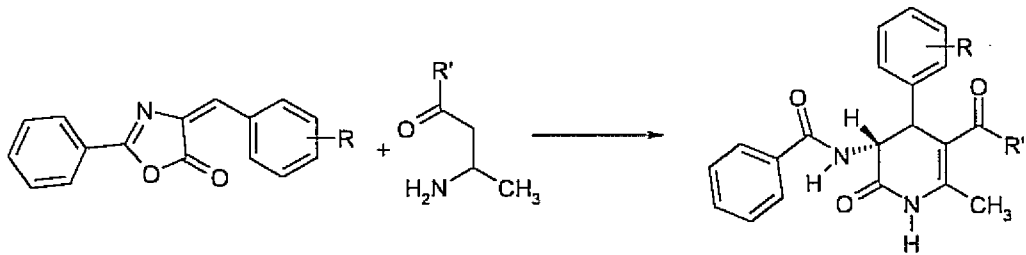
Aşağıda, mikrodalga ışıması kullanılarak yapılan birkaç heterosiklik halka oluşturma çalışması özetlenmiştir. Burada, bu konuda yapılabilecek çalışmaların ne kadar geniş bir spektruma dağılabileceğinin gösterilmesi açısından, değişik halka sistemlerini içeren çalışmalar seçilmiştir.

Alajarin ve arkadaşlarınca 1,4-dihidropiridin ve bunun analogu olan pirimidin türevleri üzerinde yapılan bir çalışmada, arilmetilenasetoasetat türevlerini β -aminokrotonat ile etanol içinde, 400 W'da mikrodalga ışınlarına maruz bırakarak 1,4-dihidropiridin türevlerini, 4-amino-5-karbamoilimidazol veya 2-aminobenzimidazol ile dimetilformamid içinde mikrodalga ışınlarına maruz bırakarak imidazopirimidin türevlerini elde etmişlerdir (Alajarin ve ark., 1995) (Şema 47).



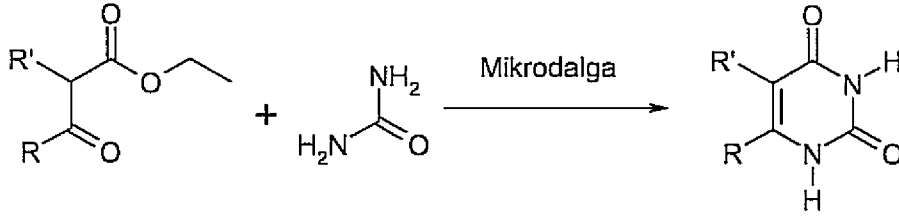
Şema 47. İmidazopirimidin Türevleri Sentezi

1,4-Dihidropiridin türevlerinin eldesine yönelik bir diğer çalışmada, 3-amino-2-bütenoat türevleri, 4-benzilidenokzazol-5(4H)-on türevleriyle çözücüsüz olarak bir mutfak mikrodalga fırınında reaksiyona sokulmuş ve piridin türevlerine ulaşılmıştır (Eynde ve ark., 1997) (Şema 48).



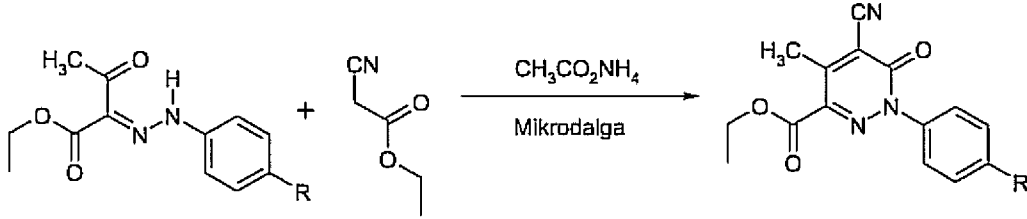
Şema 48. Mikrodalga ile Piridin Türevlerinin Sentezi

Pirimidin türevleri üzerinde yapılan bir çalışmada, etil β -ketoesterler üre veya tiyüüre ile çözücüsüz olarak mikrodalga ışınlarına maruz bırakılarak reaksiyona sokulmuş ve urasil veya tiyourasil türevleri elde edilmiştir (Mojtahedi ve ark., 2002) (Şema 49).



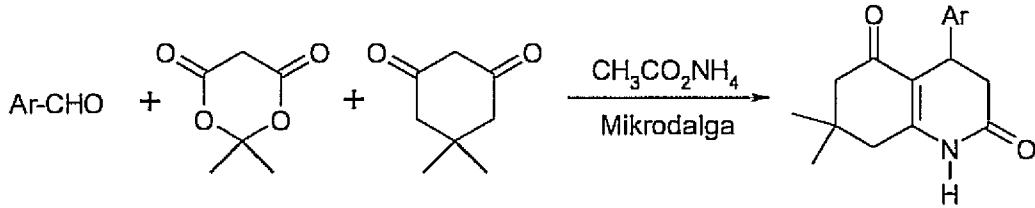
Şema 49. Bazı Urasil Türevleri

Etil asetoasetatın fenil hidrazon türevi, etil siyanoasetat ile amonyum asetat varlığında çözücüsüz olarak bir mutfak mikrodalga fırınında 50-60 saniye ışınlanarak reaksiyona sokulmuş ve % 97-98 verimle piridazinon türevi elde edilmiştir (Sotelo ve ark., 1997) (Şema 50).



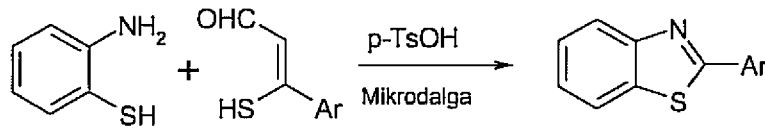
Şema 50. Piridazinon Türevleri

Tu ve ark., (2001) yaptıkları bir çalışmada, uygun aromatik aldehydler, Meldrum asidi, dimedon ve amonyum asetat ile çözücüsüz olarak mikrodalga ışınmasıyla 3-5 dakika süren bir reaksiyonla, 4-aril-7,7-dimetil-2,5-diokzo-1,2,3,4,5,6,7,8-oktahidrokinolinler elde etmişlerdir (Şema 51).



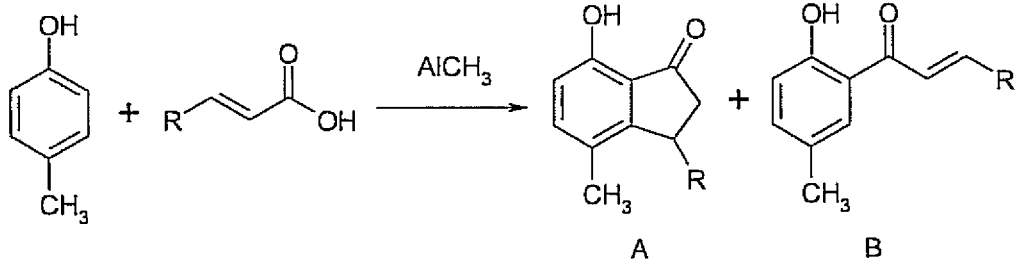
Şema 51. Oktahidrokinolin Türevleri

2-Aminotiyofenol, β -klorosinnamaldehydlerle p-toluensülfonik asit katalizörlüğünde 300 W mikrodalga ışınması gücünde 30 saniye süreyle reaksiyona tabi tutulmuş ve bir çevrilme reaksiyonu sonucunda 2-arilbenzotiyazol türevleri elde edilmiştir (Paul ve ark., 2002) (Şema 52).



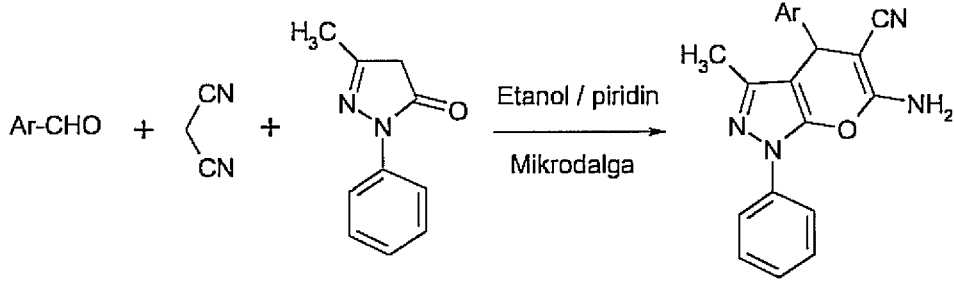
Şema 52. 2-Arilbenzotiyazol Türevleri

Başka bir çalışmada, p-krezol ile krotonik asit veya 2-oktenoik asit, alüminyum klorür katalizörlüğünde, hem alışılmış ısıtma yöntemiyle hem de mikrodalga ışınması yöntemiyle reaksiyona sokulmuştur. Isıtma yöntemiyle yapılan reaksiyonda iki ürün (A + B) elde edilirken, mikrodalga ışınması yöntemiyle yapılan reaksiyon sonunda sadece A ürünü elde edilmiştir (Da Camara ve ark., 2002) (Şema 53).



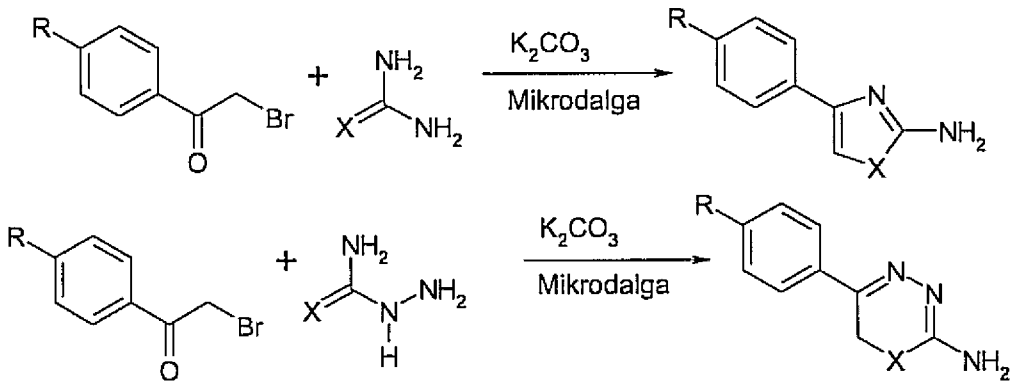
Şema 53. İndanon Türevleri

Zhou ve ark., (2002) bir aromatik aldehidi, malonnitril ve 3-metil-2-fenil-2-pirazolin-5-on ile etanol içinde piperidin katalizörlüğünde mikrodalga ışımasına tabi tutularak piranopirazol türevlerini elde etmişlerdir (**Şema 54**).



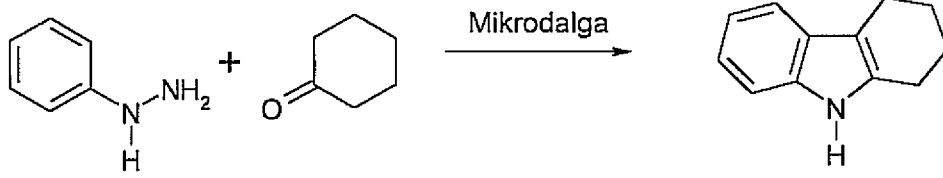
Şema 54. Piranopirazol Türevleri

Kidwai ve ark., (2002) ω -bromoasetofenon türevlerinin üre, semikarbazit ve karbazitlerle potasyum karbonat karşısındaki mikrodalga ışımasıyla reaksiyonlarını incelemişlerdir. ω -Bromoasetofenon üre ya da tiyüre ile reaksiyona sokulunca okzazol yada tiyazol türevleri elde edilirken, semikarbazid ve karbazidlerle reaksiyonu sonucu okzadiazin yada tiyadiazin türevleri elde edilmiştir (**Şema 55**).



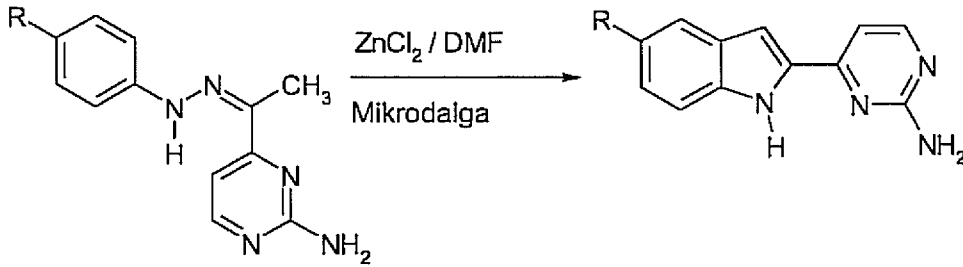
Şema 55. Okzadiazin ve Tiyadiazin Türevleri

Fisher indol sentezinin bir uygulamasını, Kishan ve ark., (2002) yapmıştır. Çalışmada, fenilhidrazin ve sikloheksanon çözücüsüz olarak mikrodalga ışımasına tabi tutularak reaksiyona sokulmuş ve tetrahidrokarbazol elde edilmiştir (**Şema 56**).



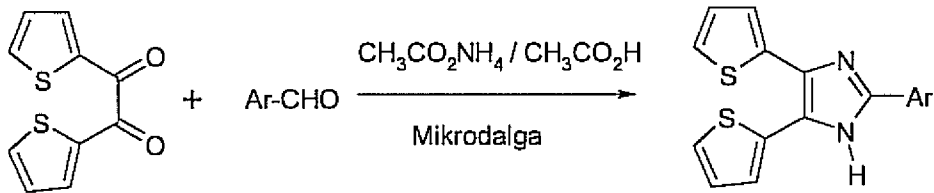
Şema 56. Tetrahidrokarbazol

Bir diğer Fisher indol sentezi uygulamasını da Franco ve Palermo (2003) yapmıştır. Uygun bir fenilhidrazon türevi, dimetilformamid içinde çinko klorür ile 1500 W'da dokuz dakika mikrodalga ışımasına tabi tutularak indol halkasının oluşması sağlanmıştır (Şema 57).



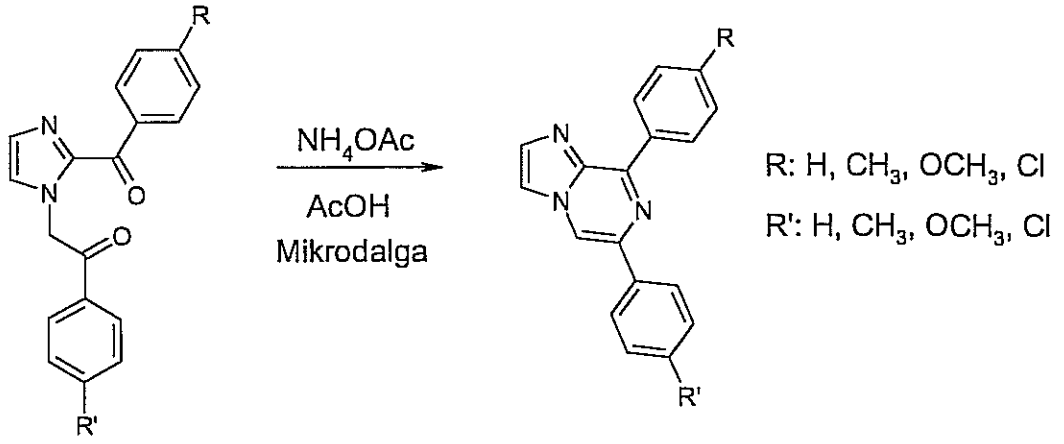
Şema 57. İndol Halkası Sentezi

Daha önce laboratuvarımızda yapılan bir çalışmada, di-(2-tiyenil)etandion ve değişik arilaldehidler, amonyum asetat ile asetik asit içinde mutfak mikrodalga fırınında reaksiyona sokularak 2-aril-4,5-ditiyenilimidazoller elde edilmiştir. Reaksiyonda çözücü olarak kullanılan asetik asit, reaktifleri ıslatacak kadar minimum miktarda kullanılmıştır ve reaksiyon süresi de 35-45 saniye olarak belirlenmiştir (Demirayak ve ark., 2002b) (Şema 58).



Şema 58. Bazı Ditiyenilimidazol Türevleri

Yine laboratuvarımızda yapılan bir başka çalışmada, bazı 6,8-diarilimidazo[1,2-a]pirazin türevleri, mikrodalga ışıması kullanılarak 45-55 saniye gibi kısa bir sürede sentezlenmiştir. 1,2-Diarilimidazol türevleri amonyum asetat varlığında çok az miktar asetik asit içerisinde reaksiyona sokulmuştur (Demirayak ve Kayagil, 2005) (Şema 59).



Şema 59. Bazı 6,8-Diarilimidazo[1,2-a]pirazin Türevleri

GEREÇLER

Kullanılan Maddeler

Amonyum asetat	(Merck)
Amonyum hidroksit	(Merck)
Amonyum nitrat	(Teknik)
p-Anisaldehit	(Merck)
Asetik asit	(Riedel-de Haen)
Asetofenon	(Merck)
Aseton	(Merck)
Azot gazı	(Teknik)
Bakır(II)asetat	(Merck)
Benzaldehit	(Merck)
Benzoil klorür	(Merck)
Brom	(Merck)
Etil alkol	(Yerli-Tekel)
Hidrobromik asit	(Merck)
4-Klorobenzaldehit	(Merck)
4-Klorobenzoil klorür	(Merck)
Metil alkol	(Merck)
Piridin	(Riedel-de Haen)
Potasyum karbonat	(Merck)
Sodyum bikarbonat	(Merck)
Sodyum hidroksit	(Merck)
Sodyum siyanür	(Merck)
Tiamin (B1 vitamini)	(Teknik)
TLC Precoated Silikajel 60 F ₂₅₄	(Merck)
p-Tolualdehit	(Merck)
Trietilamin	(Merck)
Ürotropin (Hekzametilentetraamin)	(Merck)

Kullanılan Aletler

Erime Derecesi Tayin Cihazı: Electrothermal 9100 Dijital Erime Noktası Tayini Aleti

Element Analiz Aleti: Leco CHNS Elementel Analiz Aleti

Infrared Spektrofotometresi: Shimadzu 8400 FTIR Spektrofotometre

NMR Spektrometresi: Bruker DPX 400 NMR Spektrometresi

Kütle Spektrometresi: Agilent 1100 MSD Kütle Spektrometresi

Mikro Dalga Fırını: Microsynth Organik Sentez Aleti

Elde Edilen Bileşiklerin Analizi

Erime Noktası Tayini

Elde edilen bileşiklerin erime noktalarının saptanması, toz edilmiş maddenin bir ucu açık kapiler borulara 1/2 cm kadar doldurularak Electrothermal 9100 erime noktası tayin cihazında yapılmıştır.

C, H, N Tayini

Kristalize bileşiklerin C, H, N yüzdelерinin analizi bir Leco CHNS Elementel Analiz Aleti kullanılarak alınmıştır.

IR Spektrumlarının Alınması

Elde edilen bileşiklerin IR spektrumları, maddenin yaklaşık % 1 oranında KBr içinde karıştırılarak hazırlanan tabletleri kullanılarak bir Shimadzu 8400 FTIR Spektrofotometre'de alınmıştır.

NMR Spektrumlarının Alınması

Elde edilen bileşiklerin NMR spektrumları, yaklaşık 20 mg kadar maddenin DMSO-*d*₆ veya CDCl₃ içindeki çözeltisinde TMS'e karşı bir Bruker DPX 400 FT NMR Spektrometre'de alınmıştır.

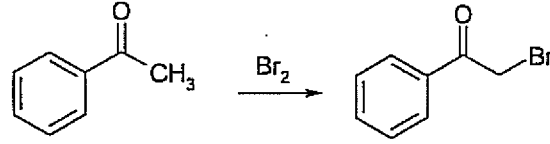
MS Spektrumlarının Alınması

Elde edilen bileşiklerin ES-MS (Electron-Spray kütle spektroskopisi) spektrumları, maddenin asetonitrildeki çözeltisi kullanılarak "Electron Spray" tekniği kullanılarak bir Agilent 1100 MSD Kütle Spektrometrede alınmıştır.

YÖNTEMLER

Genel Sentez Yöntemleri

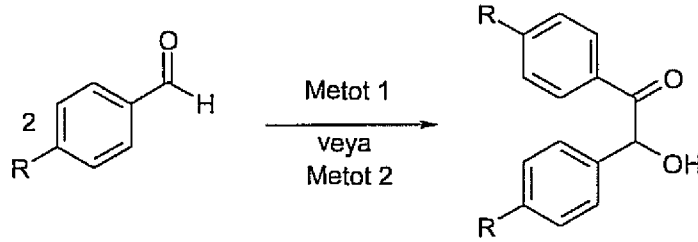
Yöntem A: ω -Bromoasetofenonların Genel Sentez Yöntemi



Şema 60. Yöntem A İçin Tahmin Edilen Genel Sentez Şeması

Asetofenon türevi (0.1 mol) 100 mL asetik asit içinde çözülmüş, 1 mL hidrobromik asit ilave edilerek, elde edilen çözeltinin üzerine, brom (0.1 mol, 16 g) soğuk su banyosunda karıştırılarak damla damla ilave edilmiştir. İlave işlemi bittikten sonra karışım, bir litre buzlu suya dökülmüş ve çöken madde emilerek süzülmüştür. Ham ürün, etanolden kristallendirilmiştir.

Yöntem B: Benzoin Türevlerinin Eldesi

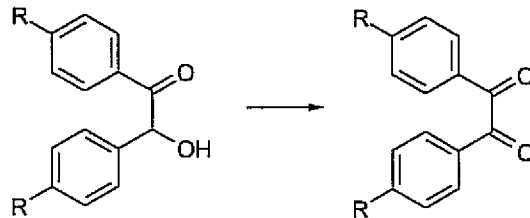


Şema 61. Yöntem B İçin Tahmin Edilen Genel Sentez Şeması

Metot 1: Benzaldehit türevleri (200 mmol) ve sodyum siyanür (43 mmol, 2.1 g) 100 mL etil alkol içerisinde, geri soğutucu altında 1 saat kaynatılmıştır. Soğutulduktan sonra oluşan çökelek, suyla yıkanarak süzülüş ve kurutulmuştur. Ham ürün, etil alkolden kristallendirilmiştir (Adam ve Marvel, 1941).

Metot 2 (Stetter Reaksiyonu): Benzaldehit türevleri (665 mmol), tiamin (B₁ vitamini) (38 mmol, 9 g) ve trietilamin (200 mmol, 20.2 g, 28.8 mL) 200 mL metil alkol içerisinde oda sıcaklığında 1 gün karıştırılmış ve elde edilen ürün süzülüp kurutulmuştur. Ham ürün, etil alkolden kristallendirilmiştir (Stetter ve ark., 1976).

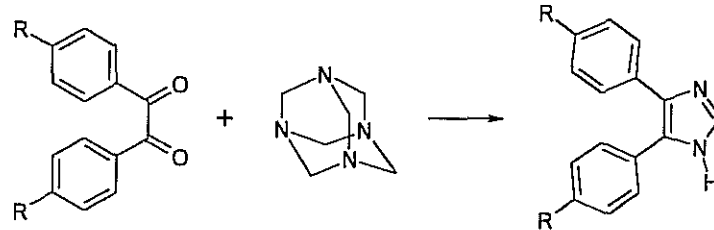
Yöntem C: Benzil Türevlerinin Eldesi



Şema 62. Yöntem C İçin Tahmin Edilen Genel Sentez Şeması

Benzoin türevleri (112 mmol), amonyum nitrat (150 mmol, 12 g) ve bakır(II)asetat (1 mmol, 0.25 g) 400 mL % 80'lik asetik asit içerisinde 1 saat geri soğutucu altında kaynatılmıştır. Soğutulduktan sonra suya dökülmüş ve çökelek suyla yıkanarak süzölmüş ve kurutulmuştur. Daha sonra etil alkolden kristallendirilmiştir (Clarke ve Dreger, 1941; Vogel, 1974).

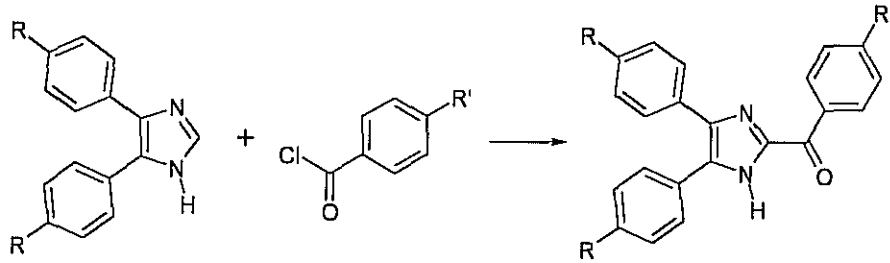
Yöntem D: 4,5-Diarilimidazol Türevlerinin Eldesi



Şema 63. Yöntem D İçin Tahmin Edilen Genel Sentez Şeması

Benzil türevleri (86 mmol), ütrotropin (16 mmol, 2.2 g) ve amonyum asetat (670 mmol, 51.6 g), 200 mL asetik asit içerisinde 2 saat geri soğutucu altında kaynatılmış, karışım suya dökülerek amonyum hidroksit çözeltisi ile pH 4-5 yapıldıktan sonra oluşan çökelek süzölüp alınmıştır. Elde edilen çökelek kurutulduktan sonra etil alkolden kristallendirilmiştir (Grimmett, 1970; Lombardino ve Wiseman, 1974; Grimmett, 1997).

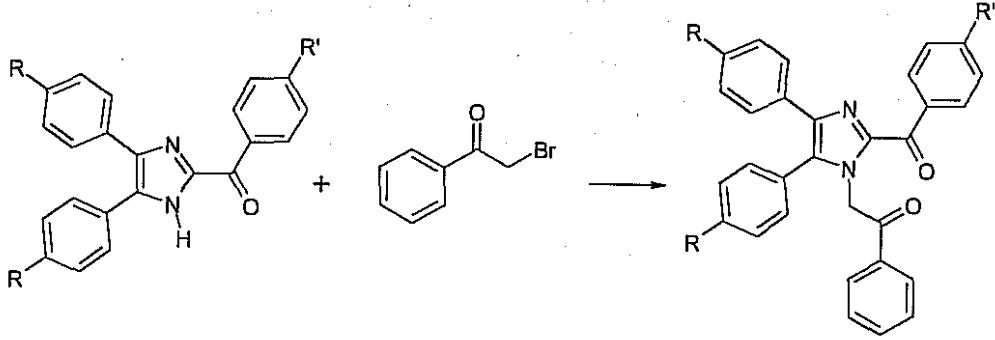
Yöntem E: 2-Ariloil-4,5-diarilimidazol Türevlerinin Eldesi



Şema 64. Yöntem E İçin Tahmin Edilen Genel Sentez Şeması

4,5-Diarilimidazol türevleri (100 mmol), piridinde (29.4 mL) tamamen çözünene kadar karıştırılmış ve üzerine, trietilamin (28.4 mL) ilave edilmiştir. Karışım buz banyosuna alınmış ve reaksiyon kabına, sürekli bir şekilde, azot gazı gönderilerek, bir azot atmosferi sağlanmıştır. Benzoil klorür türevi (200 mmol) çok yavaş ve kontrollü olarak damla damla ilave edilmiştir. İlave işleminden sonra azot gazı kesilmiş ve reaksiyon kabı buz banyosundan çıkarılıp oda sıcaklığında bir gün süreyle karıştırılmıştır. Daha sonra karışıma, 7.5 N'lik sodyum hidroksit çözeltisi (6 g NaOH ve 20 mL su) ilave edilerek bir saat süreyle reflux edilmiştir. Reaksiyon kabı buzlu suya dökölüp, iki gün buzdolabında bekletilmiş, çöken madde süzölüp etanolden kristallendirilmiştir (Bastiaansen ve Godefroi, 1978).

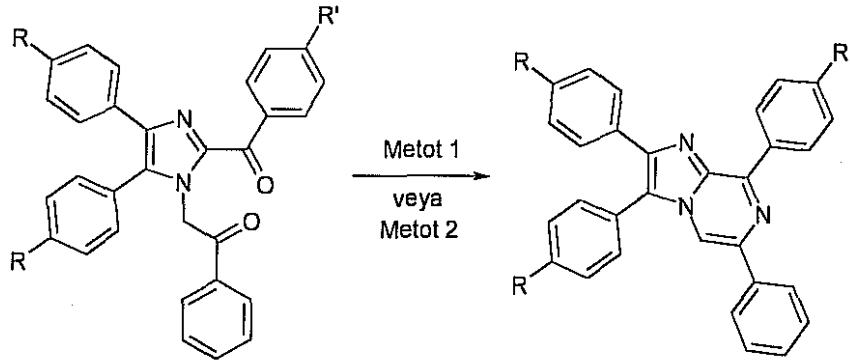
Yöntem F: 1-(2-Fenil-2-okzoetil)-2-ariloil-4,5-diarilimidazol Türevlerinin Eldesi A₁₋₈



Şema 65. Yöntem F İçin Tahmin Edilen Genel Sentez Şeması

2-Ariloil-4,5-diarilimidazol türevi (5 mmol), ω-bromoasetofenon (5 mmol, 0.9 g) ve potasyum karbonat (6 mmol 0.8 g) 50 mL aseton içerisinde oda sıcaklığında 4 saat karıştırılmış ve reaksiyon içeriği suya dökülüp, bir gün bekletilmiştir. Oluşan çökelek, süzülüp etanolden kristallendirilmiştir (Demirayak ve Kayagil, 2005).

Yöntem G: 2,3,6,8-Tetraarilimidazo[1,2-a]pirazin Türevlerinin Eldesi B₁₋₈



Şema 66. Yöntem G İçin Tahmin Edilen Genel Sentez Şeması

Metot 1 (Klasik ısıtma): 1-(2-Fenil-2-okzoetil)-2-ariloil-4,5-diarilimidazol türevi (1 mmol) ve amonyum asetat (39 mmol 3 g) 50 mL asetik asit içerisinde üç saat süreyle reflux edilmiştir. Soğutulduktan sonra buzlu suya dökülüp, sodyum bikarbonat ile nötralize edilmiş ve çöken madde suyla yıkanarak süzülüp, etanolden kristallendirilmiştir (Demirayak ve Kayagil, 2005).

Metot 2 (Mikrodalga ışıması): Uygun bir 1-(2-fenil-2-okzoetil)-2-ariloil-4,5-diarilimidazol türevi (1 mmol) ve amonyum asetat (39 mmol) 25 mL'lik bir balona alınmış, üzerine asetik asit (2.5 mL) ilave edilmiştir. Bu şekilde hazırlanan balon, mikrodalga fırınına yerleştirilerek 600 W'da, 1 dakikasını reaksiyon içeriğinin 120°C'ye çıkması için olmak üzere, 2 dakika mikrodalga ışımaya maruz bırakılmış, soğutulan karışım buzlu suya dökülüş ve sodyum bikarbonat ile nötralize edilmiştir. Çöken madde suyla yıkanarak süzülüş ve etanolden kristallendirilmiştir (Demirayak ve Kayagil, 2005).

Biyolojik Etki Testleri

Yöntem H: Antikanser etki testleri

Bileşiklerin antikanser etkileri dokuz kanser tipinden (lösemi, akciğer, kolon, santral sinir sistemi, melanoma, yumurtalık, böbrek, prostat ve meme.) elde edilmiş, altmışaltı değişik insan hücre dizisine karşı *in vitro* olarak denenmiştir. Bu etki testleri, NCI (Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü) tarafından geliştirilmiş ve yine aynı merkezde uygulanmıştır⁽¹⁾ (Boyd, 1989).

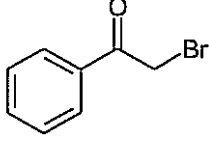
Test bileşiği DMSO'da çözülmüş ve 10^{-4} ile 10^{-8} M aralığında dilüsyonları hazırlanıp, kanserli hücreler ilave edilmiş, bu arada test bileşiğinin bulunmadığı kontrol grubu da hazırlanarak 48 saatlik inkubasyon sonunda sülfürodamin (SRB) protein boyama testi ile canlı hücrelerin varlığı ve büyümeleri spektrofotometrik olarak kontrol grubuna karşı değerlendirilmiştir.

⁽¹⁾ Bileşiklerin antikanser etkilerinin National Cancer Instituted (NCI)'de yapılabilmesini sağlayan anlaşma metni, Ek.4'de verilmiştir.

BULGULAR ve TARTIŞMA

Sentez Çalışmaları

ω-Bromoasetofenon

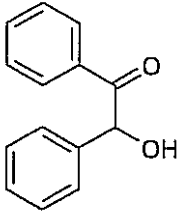


Asetofenon (100 mmol, 12 g, 11.6 mL) kullanılarak Yöntem A'ya göre elde edildi.

E.n.: 49-51 °C

Lit. (Cawper ve Davidson, 194) E.n.: 50 °C

Benzoin

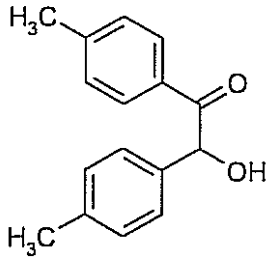


Benzaldehit (200 mmol, 21.2 g, 20.2 mL) ve sodyum siyanür (43 mmol, 2.1 g) kullanılarak Yöntem B, Metod 1'e göre elde edildi.

E.n.: 135-136 °C

Lit. (Adam ve Marvel 1941; Clerici ve Porta, 1993) E.n.: 134 °C

Toluoin

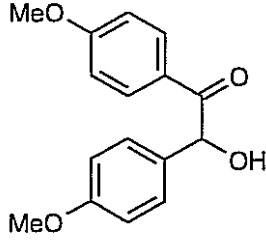


p-Toluilaldehit (200 mmol, 24 g, 23.6 mL) ve sodyum siyanür (43 mmol, 2.1 g) kullanılarak Yöntem B, Metod 1'e göre elde edildi.

E.n.: 118-119 °C

Lit. (Clerici ve Porta, 1993) E.n.: 118 °C

Anisoin

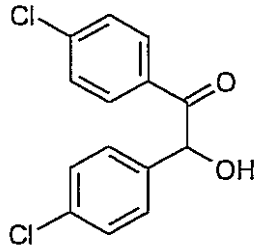


p-Anisaldehyt (200 mmol, 27.2 g, 24.2 mL) ve sodyum siyanür (43 mmol, 2.1 g) kullanılarak Yöntem B, Metod 1'e göre elde edildi.

E.n.: 88-90 °C

Lit. (Clerici ve Porta, 1993) E.n.: 89-90 °C

4,4'-Diklorobenzoin



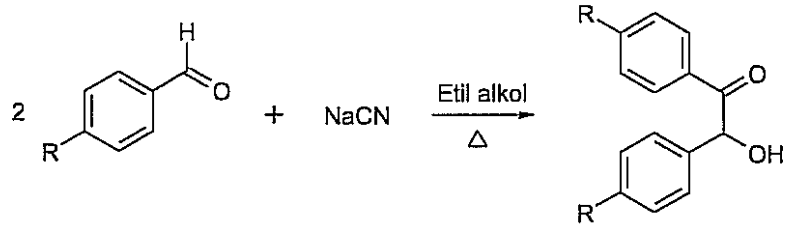
p-Klorobenzaldehyt (665 mmol, 93.4 g), tiamin (B1 vitamini) (38 mmol, 9 g) ve trietilamin (200 mmol, 20.2 g, 28.8 mL) kullanılarak Yöntem B, Metod 2'ye göre elde edildi.

E.n.: 112-113 °C

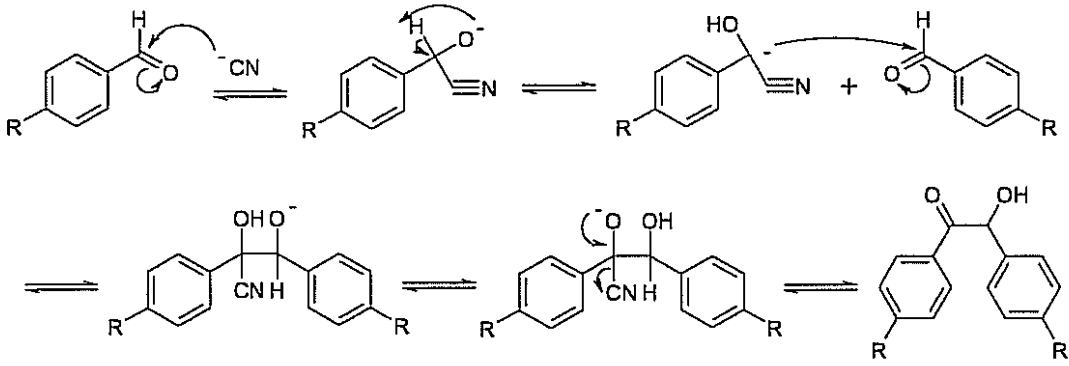
Lit. (Clerici ve Porta, 1993) E.n.: 111-113 °C

Temel başlangıç maddesi olarak kullanılan benzoin türevleri, iki farklı metot uygulanarak sentezlenmiştir. Bu metotlardan ilki, yaygın olarak kullanılan benzoin kondenzasyonudur. Arilaldehit türevlerinin sodyum siyanür ile etil alkol içerisinde reaksiyona sokulmasıyla elde edilmişlerdir (Adam ve Marvel, 1941; March, 1985). Bu metot uygulanarak, temel başlangıç maddelerimizden ilk üçü olan benzoin, toluoin ve anisoin türevleri elde edilmiştir. Ancak başlangıç maddelerimizden dördüncü türev olan 4,4'-diklorobenzoin, bu yöntem ile elde edilmemiştir. Siyanür iyonu katalizörlüğünde, bütün aromatik aldehitler benzoin kondenzasyonuna girmeyebilir ya da reaksiyon sonucu elde edilen verim çok düşük olabilmektedir (Hodgson ve Rosenberg, 1930). 4-Klorobenzaldehyt, siyanür katalizörlüğünde çok düşük bir verimle 4,4'-diklorobenzoini vermiştir. Siyanür iyonunun katalizörlüğünün yeterli olmadığı bu gibi durumlarda, Stetter Reaksiyonu şartları uygulanarak benzoin türevlerine ulaşılabildiği bilinmektedir (Stetter ve ark., 1976). Benzoin kondenzasyonunda CN⁻ iyonu oldukça özel bir katalizör maddedir. Hem çok iyi bir nükleofildir hem de çok iyi bir ayrılan gruptur. Bu da, reaksiyon sırasında oksijen atomları üzerinde proton

transferlerinin çok hızlı bir şekilde olmasını sağlar ve sonuçta benzoin türevleri elde edilir. Reaksiyonun şeması ve mekanizması aşağıda olduğu gibi önerilebilir (Şema 67, 68).

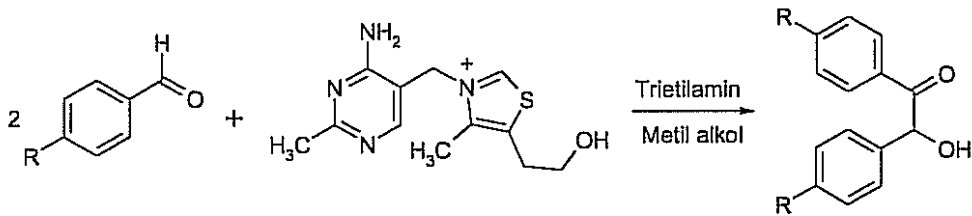


Şema 67. Benzoin Türevleri (Benzoin Kondenzasyonu)

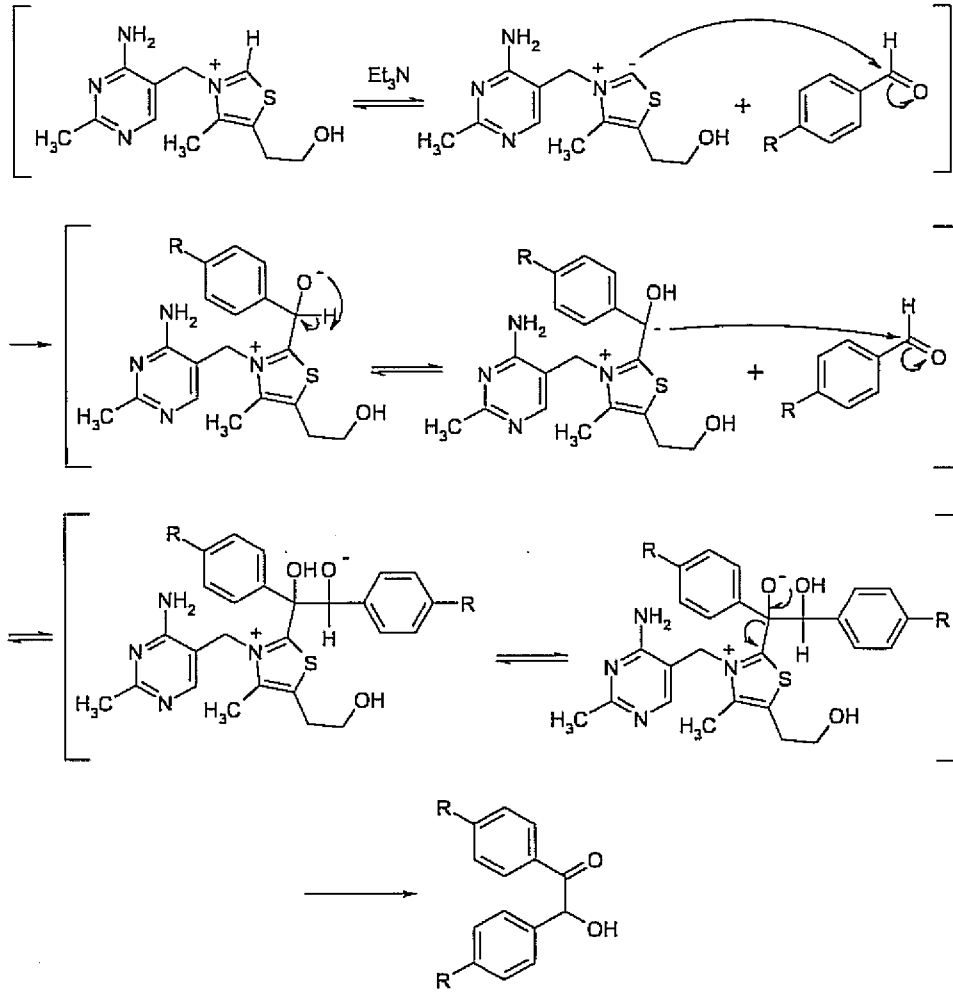


Şema 68. Benzoin Kondenzasyonunun Mekanizması

Stetter Reaksiyonunda, siyanür iyonu yerine, bir tiyazolyum bileşiği olan tiamin (B₁ vitamini) katalizör olarak kullanılmıştır. Tiyazolyum tuzunun tercih edilmesinin nedeni, siyanürün aldehid ile verdiği katım reaksiyonunun geri dönüşümlü olmasına karşın tiyazolyum bileşiği ile aldehitin verdiği katım reaksiyonunun geri dönüşümsüz olmasıdır. Tiyazolyum katyonundaki C₂-H, bazik ortamın etkisiyle kopartılmasıyla oluşan karbanyon, siyanür iyonuna benzer şekilde aldehitin karbonil karbonuna bağlanarak benzoin kondenzasyonunun oluşmasını sağlamaktadır. Reaksiyon şeması ve mekanizması aşağıdaki gibi önerilebilir (Şema 69, 70).

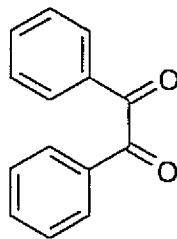


Şema 69. Benzoin Türevleri (Stetter Reaksiyonu)



Şema 70. Stetter Sentezinin Mekanizması

Benzil

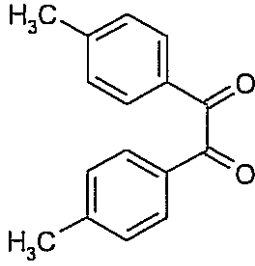


Benzoin (112 mmol, 23.6 g), amonyum nitrat (150 mmol, 12 g) ve bakır(II)asetat (1 mmol, 0.25 g) kullanılarak Yöntem C'ye göre elde edildi.

E.n.: 91-92 °C

Lit. (Clarke ve Dreger, 1941; Vogel, 1974; Varma ve ark., 1998) E.n.: 92-93 °C

Toluil

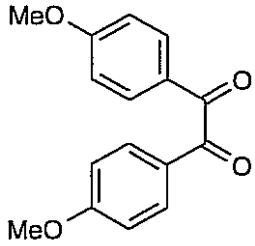


Toluoin (112 mmol, 26.7 g), amonyum nitrat (150 mmol, 12 g) ve bakır(II)asetat (1 mmol, 0.25 g) kullanılarak Yöntem C'ye göre elde edildi.

E.n.: 102-104 °C

Lit. (Varma ve ark., 1998) E.n.: 102-104 °C

Anisil

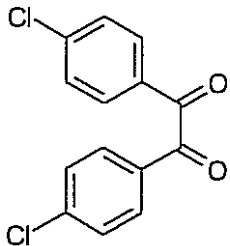


Anisoin (112 mmol, 30.3 g), amonyum nitrat (150 mmol, 12 g) ve bakır(II)asetat (1 mmol, 0.25 g) kullanılarak Yöntem C'ye göre elde edildi.

E.n.: 131-132 °C

Lit. (Varma ve ark., 1998) E.n.: 131-133 °C

4,4'-Diklorobenzil

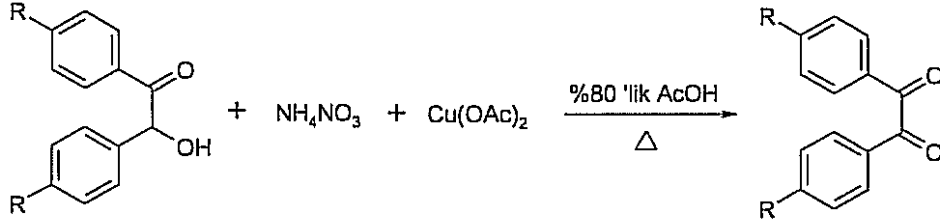


4,4'-Diklorobenzoin (112 mmol, 31.3 g), amonyum nitrat (150 mmol, 12 g) ve bakır(II)asetat (1 mmol, 0.25 g) kullanılarak Yöntem C'ye göre elde edilmiştir.

E.n.: 192-194 °C

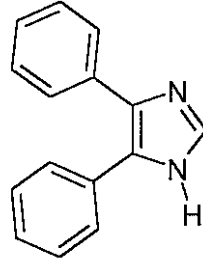
Lit. (Varma ve ark., 1998) E.n.: 194-196 °C

Sonraki basamak olan benzil türevlerinin hazırlanmasında ise, benzoin türevleri amonyum nitrat ve bakır(II)asetat ile asetik asit içerisinde oksidasyona tabi tutulmuştur. Burada bakır(II)asetat katalizör olarak kullanılmıştır ve oksidasyonu sağlamaktadır. Reaksiyon sırasında, Cu(II) iyonları, Cu⁰'a indirgenir. Amonyum nitrat, indirgenen bakırı tekrar Cu(II) ye oksitler ve reaksiyonun devamını sağlar (Clarke ve Dreger, 1941; Vogel, 1974; March, 1985) (Şema 71).



Şema 71. Benzil Türevleri

4,5-Difenilimidazol

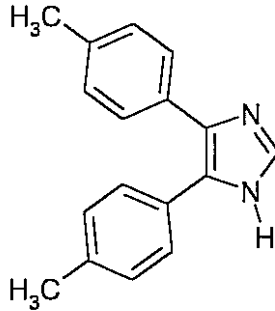


Benzil (86 mmol, 18 g), ürotropin (16 mmol, 2.2 g) ve amonyum asetat (670 mmol, 51.6 g) kullanılarak Yöntem D'ye göre elde edilmiştir.

E.n.: 228-230 °C

Lit. (Lombardino ve Wiseman, 1974) E.n.: 228-230 °C

4,5-Di(4-metilfenil)imidazol

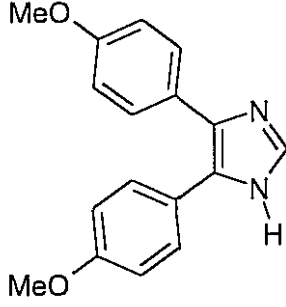


Toluil (86 mmol, 20.4 g), ürotropin (16 mmol, 2.2 g) ve amonyum asetat (670 mmol, 51.6 g) kullanılarak Yöntem D'ye göre elde edilmiştir.

E.n.: 274-275 °C

Lit. (Novelli, 1960) E.n.: 275-276 °C

4,5-Di(4-metoksifenil)imidazol

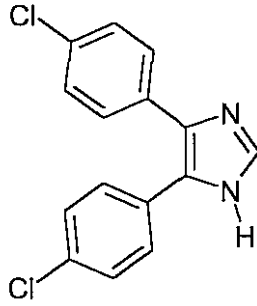


Anisil (86 mmol, 23.2 g), ürotropin (16 mmol, 2.2 g) ve amonyum asetat (670 mmol, 51.6 g) kullanılarak Yöntem D'ye göre elde edilmiştir.

E.n.: 182-183 °C

Lit. (Lombardino ve Wiseman, 1974) E.n.: 182-184 °C

4,5-Di(4-klorofenil)imidazol

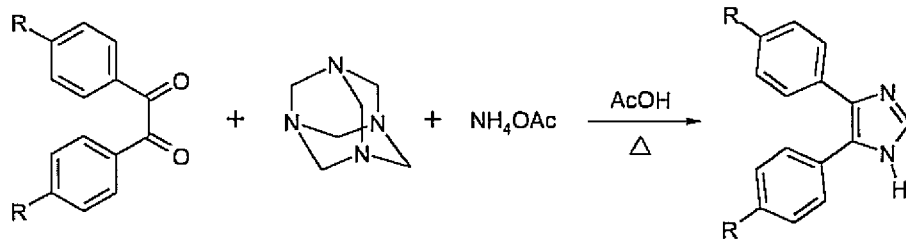


4,4'-Diklorobenzil (86 mmol, 24 g), ürotropin (16 mmol, 2.2 g) ve amonyum asetat (670 mmol, 51.6 g) kullanılarak Yöntem D'ye göre elde edilmiştir.

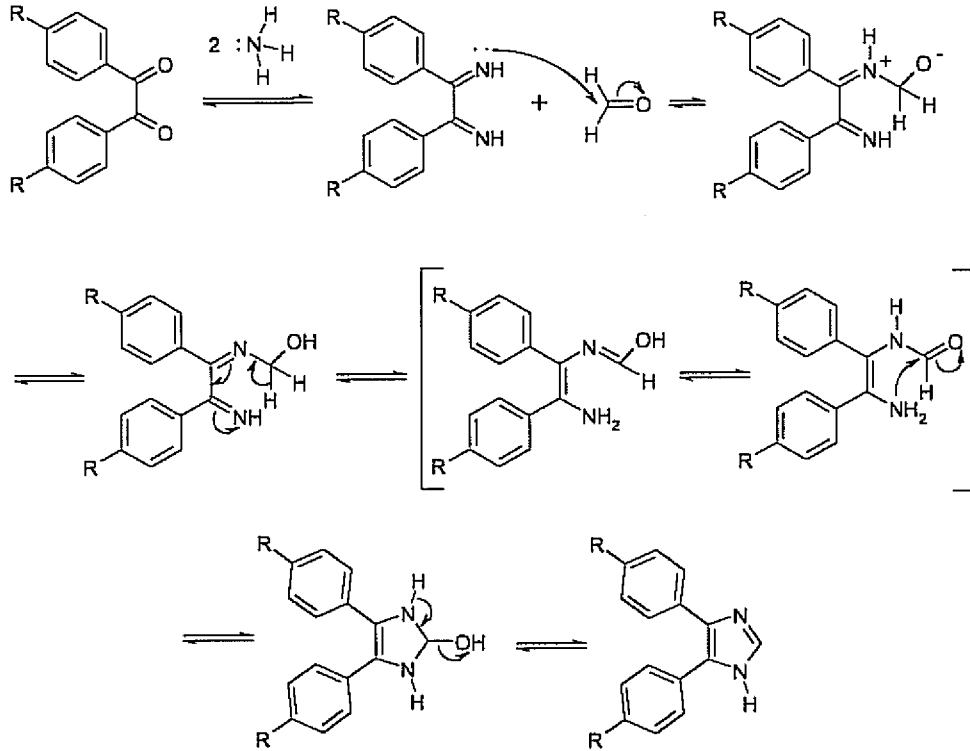
E.n.: 251-251 °C

Lit. (Purushothaman ve Pillai, 1989) E.n.: 250 – 251 °C

Başlangıç maddesine ulaşmadan önceki son basamak olan imidazol halkasının sentezinde, benzil türevleri, ürotropin (hekzametilentetraamin) ve amonyum asetat ile asetik asit içerisinde reaksiyona sokulmuştur. Buradaki ürotropin, formaldehit prekürsörü, amonyum asetat da amonyak prekürsörü olarak davranmaktadır. Reaksiyon şeması ve mekanizması aşağıda olduğu gibi önerilebilir (Grimmett, 1970; Lombardino ve Wiseman, 1974; Grimmett, 1997) (Şema 72, 73).



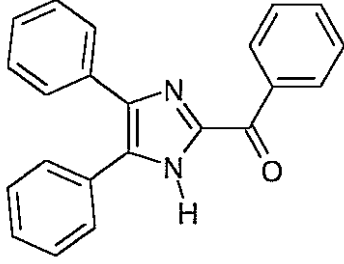
Şema 72. 4,5-Diarilimidazol



Şema 73. 4,5-Diarilimidazolün Sentez Mekanizması

Buraya kadar belirtilen ve temel başlangıç maddeleri olarak nitelenen bileşikler, daha önceden bilindikleri için, sentezleri literatür yöntemlerine göre yapılmıştır. Elde edilen bileşiklerin erime noktaları, bir fiziksel özellik olarak saptanmış ve literatür verileriyle kıyaslanmıştır.

2-Benzoil-4,5-difenilimidazol

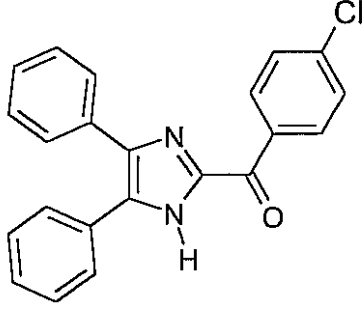


4,5-Difenilimidazol (100 mmol 22 g) ve benzoil klorür (200 mmol, 28.1 g, 23.2 mL) kullanılarak Yöntem E'ye göre elde edilmiştir.

E.n.: 196-197 °C

Lit. (Dora ve ark., 1988) E.n.: 198 °C

2-(4-Klorobenzoil)-4,5-difenilimidazol

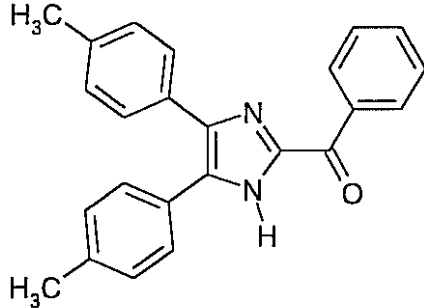


4,5-Difenilimidazol (100 mmol 22 g) ve 4-klorobenzoil klorür (200 mmol, 35 g, 25.5 mL) kullanılarak Yöntem E'ye göre elde edilmiştir.

E.n.: 208-210 °C

Lit. (Dora ve ark., 1988) E.n.: 208 °C

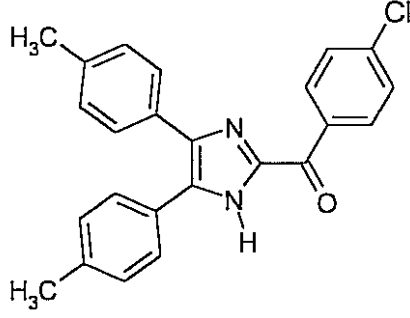
2-Benzoil-4,5-di(4-metilfenil)imidazol



4,5-Di(4-metilfenil)imidazol (100 mmol 24.8 g) ve benzoil klorür (200 mmol, 28.1 g, 23.2 mL) kullanılarak Yöntem E'ye göre elde edilmiştir.

E.n.: 212-213 °C

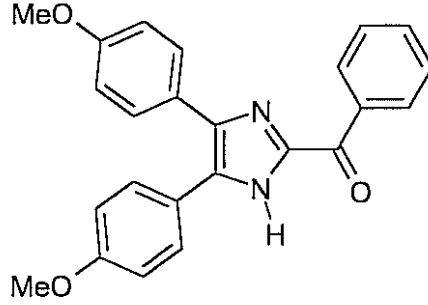
2-(4-Klorobenzoil)-4,5-di(4-metilfenil)imidazol



4,5-Di(4-metilfenil)imidazol (100 mmol 24.8 g) ve 4-klorobenzoil klorür (200 mmol, 35 g, 25.5 mL) kullanılarak Yöntem E'ye göre elde edilmiştir.

E.n.: 238-239 °C

2-Benzoil-4,5-di(4-metoksifenil)imidazol

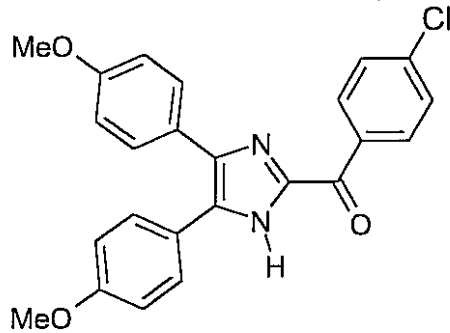


4,5-Di(4-metoksifenil)imidazol (100 mmol 28 g) ve benzoil klorür (200 mmol, 28.1 g, 23.2 mL) kullanılarak Yöntem E'ye göre elde edilmiştir.

E.n.: 202-204 °C

Lit (Yoshida ve ark., 1988) E.n.: 205-206 °C

2-(4-Klorobenzoil)-4,5-di(4-metoksifenil)imidazol

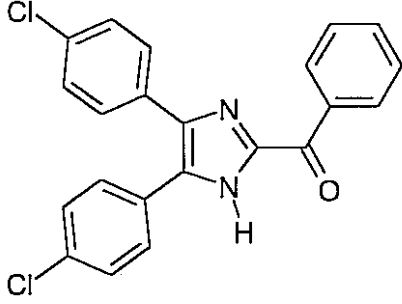


4,5-Di(4-metoksifenil)imidazol (100 mmol 28 g) ve 4-klorobenzoil klorür (200 mmol, 35 g, 25.5 mL) kullanılarak Yöntem E'ye göre elde edilmiştir.

E.n.: 198-201 °C

Lit (Yoshida ve ark., 1988) E.n.: 198-199 °C

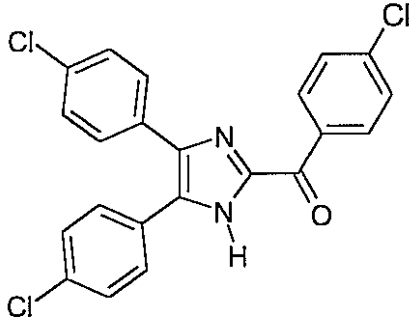
2-Benzoil-4,5-di(4-klorofenil)imidazol



4,5-Di(4-klorofenil)imidazol (100 mmol 28.9 g) ve benzoil klorür (200 mmol, 28.1 g, 23.2 mL) kullanılarak Yöntem E'ye göre elde edilmiştir.

E.n.: 242-244 °C

2-(4-Klorobenzoil)-4,5-di(4-klorofenil)imidazol



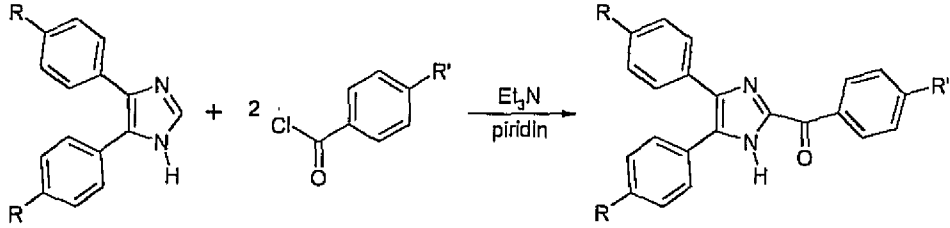
4,5-Di(4-klorofenil)imidazol (100 mmol 28.9 g) ve 4-klorobenzoil klorür (200 mmol, 35 g, 25.5 mL) kullanılarak Yöntem E'ye göre elde edilmiştir.

E.n.: 260-261 °C

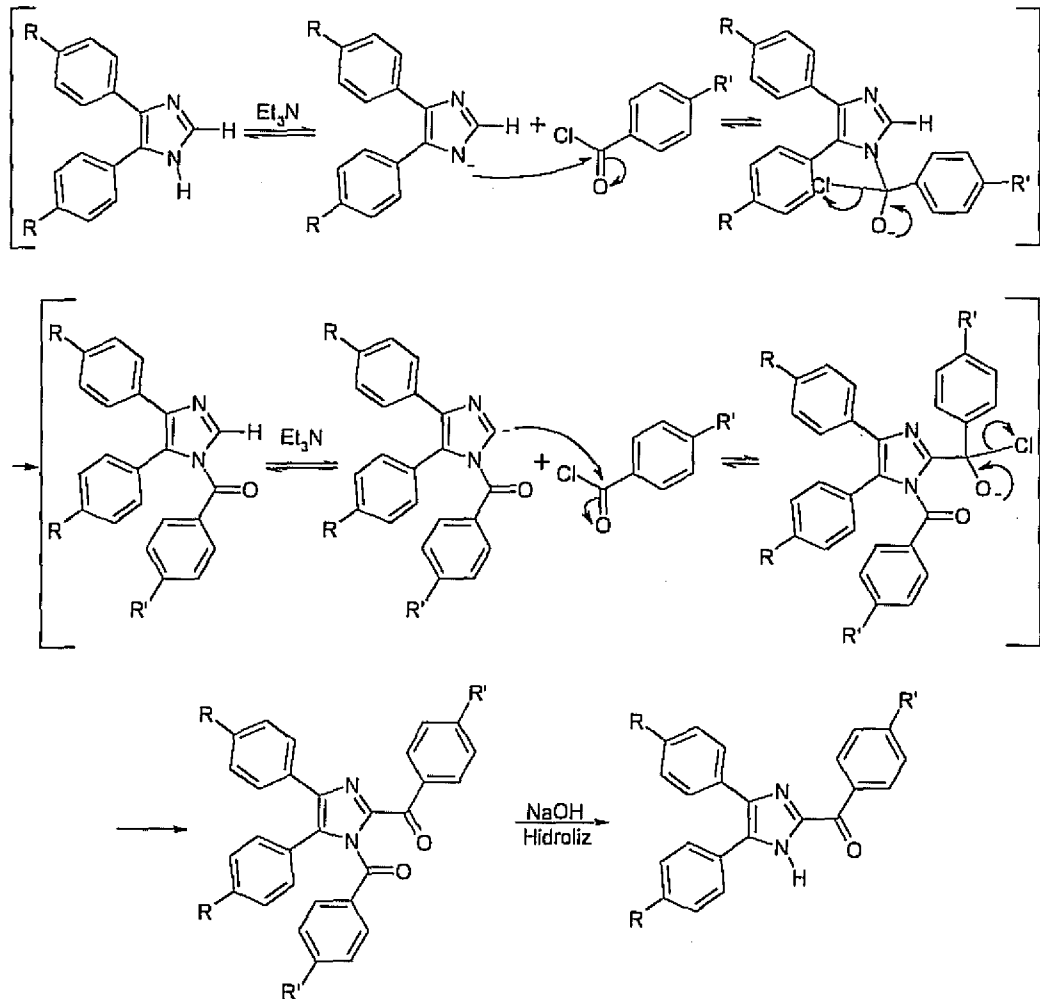
Başlangıç maddesi olarak kullanılan 2-ariloil-4,5-diarilimidazol türevleri, 4,5-diarilimidazolün, ariloil klorür türevleriyle piridin içerisinde, trietilamin varlığında reaksiyona sokulmasıyla elde edilmiştir. Reaksiyon, azot gazı atmosferinde yapılmıştır. Azot atmosferi uygulanmadığı takdirde, hem verim, hem de elde edilen bileşiğin kalitesi düşmektedir.

Reaksiyonda öncelikle imidazol, bazik ortamın da etkisiyle ariloil klorür ile 1-ariloilimidazolü verir. Hem ariloil grubunun hem de imidazolün piridin tipi olan, üçüncü konumundaki azotunun elektron çekisi etkisiyle, imidazolün ikinci konumundaki hidrojen, trietilamin ile proton olarak kopartılabilir. Bu şekilde oluştuğu kabul edilen C₂ karbanyonu, ortamda bulunan ikinci ariloil klorüre atak ederek 1,2-diariloilimidazol oluşur. Bu bileşiğin sodyum hidroksit çözeltisi içinde hidroliziyle, 2-ariloilimidazol türevlerine ulaşılmıştır. Bu bileşikler, imidazolün kendisi için uygulanan yöntemin modifiye edilmesiyle geliştirilen yöntemle göre elde edilmişlerdir (Bastiaansen ve Godefroi, 1978; Demirayak ve Kayagil, 2005).

Bileşiklerden dört adedi yani, 2-benzoil-4,5-di(4-metilfenil)imidazol, 2-(4-klorobenzoil-4,5-di(4-metilfenil)imidazol, 2-benzoil-4,5-di(4-klorofenil)imidazol ve 2-(4-klorobenzoil-4,5-di(4-klorofenil)imidazol türevlerinin literatürde kaydına rastlanmamıştır. Elde edilen bileşikler kristallendirildikten sonra erime noktaları saptanmış ve yapı aydınlatılması yapılmaksızın bir sonraki basamakta kullanılmıştır. (Şema 74, 75).

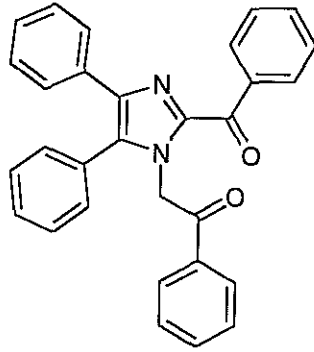


Şema 74. 2-Aryloil-4,5-diarilimidazol



Şema 75. 2-Aryloil-4,5-diarilimidazoltün Sentez Mekanizması

1-(2-Fenil-2-okzoetil)-2-benzoil-4,5-difenilimidazol A₁



2-Benzoil-4,5-difenilimidazol (5 mmol 1.6 g) ve ω -bromoasetofenon (5 mmol 0.9 g) kullanılarak Yöntem F'ye göre elde edilmiştir.

Verim: % 89

E.n.: 152-153 °C

Analiz

: C₃₀H₂₂N₂O₂

Hesaplanan (%)

: C: 81.43 H: 5.01 N: 6.13

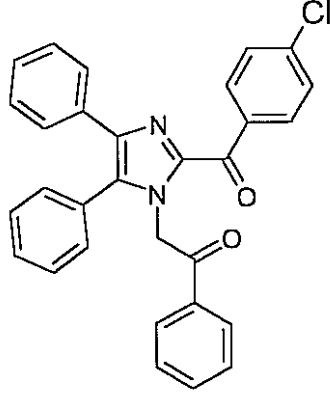
Bulunan (%)

: C: 81.11 H: 5.16 N: 5.77

IR(KBr) ν_{maks} (cm⁻¹): 3062-3028 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2929 (Alifatik C-H gerilim bandı), 1697, 1630 (C=O gerilim bandı), 1597-1452 (C=C, C=N gerilim bandı).

¹H-NMR(400 MHz)(DMSO-*d*₆) δ (ppm): 5.73 (2H, yayvan s, COCH₂), 7.24-7.31 (3H, m, Ar-H), 7.37-7.39 (2H, m, Ar-H), 7.46 (2H, d, J:7.09 Hz, Ar-H), 7.53-7.61 (7H, m, Ar-H), 7.67-7.75 (2H, m, Ar-H), 8.04 (2H, d, J:7.31 Hz, Ar-H), 8.36 (2H, d, J:7.25 Hz, Ar-H).

1-(2-Fenil-2-okzoetil)-2-(4-klorobenzoil)-4,5-difenilimidazol A₂



2-(4-Klorobenzoil)-4,5-difenilimidazol (5 mmol 1.8 g) ve ω -bromoasetofenon (5 mmol 0.9 g) kullanılarak Yöntem F'ye göre elde edilmiştir.

Verim: % 85

E.n.: 156-158 °C

Analiz

: C₃₀H₂₁ClN₂O₂.1.5H₂O

Hesaplanan (%)

: C: 71.43 H: 4.80 N: 5.55

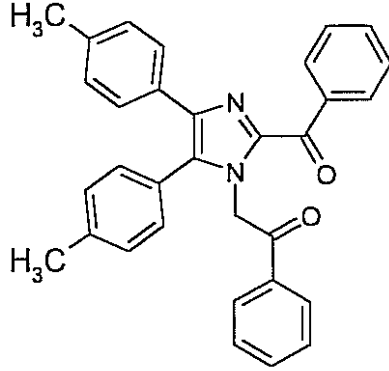
Bulunan (%)

: C: 71.64 H: 4.54 N: 5.78

IR(KBr) $\nu_{maks}(cm^{-1})$: 3448 (O-H gerilim bandı), 3062 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2937 (Alifatik C-H gerilim bandı), 1699, 1634 (C=O gerilim bandı), 1596-1448 (C=C, C=N gerilim bandı).

¹H-NMR(400 MHz)(DMSO-*d*₆) δ (ppm): 5.74 (2H, yayvan s, COCH₂), 7.25-7.32 (3H, m, Ar-H), 7.36-7.38 (2H, m, Ar-H), 7.46 (2H, d, J:7.05 Hz, Ar-H), 7.53-7.60 (5H, m, Ar-H), 7.67 (2H, d, J:8.60 Hz, Ar-H), 7.71-7.73 (1H, m, Ar-H), 8.03 (2H, d, J:8.12 Hz, Ar-H), 8.40 (2H, d, J:8.59 Hz, Ar-H).

1-(2-Fenil-2-okzoetil)-2-benzoil-4,5-di(4-metilfenil)imidazol A_3



2-Benzoil-4,5-di(4-metilfenil)imidazol (5 mmol 1.7 g) ve ω -bromoasetofenon (5 mmol 0.9 g) kullanılarak Yöntem F'ye göre elde edilmiştir.

Verim: % 81

E.n.: 176-177 °C

Analiz

: $C_{32}H_{26}N_2O_2 \cdot 1.5H_2O$

Hesaplanan (%)

: C: 77.17 H: 5.88 N: 5.63

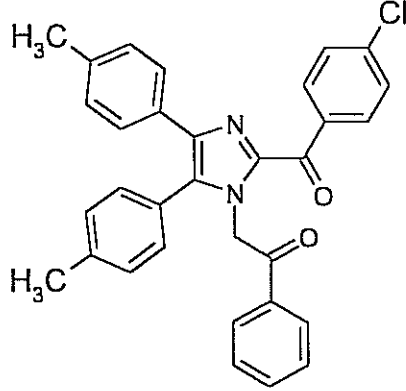
Bulunan (%)

: C: 77.12 H: 5.62 N: 5.93

IR(KBr) ν_{maks} (cm^{-1}): 3458 (O-H gerilim bandı), 3060-3020 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2918-2864 (Alifatik C-H gerilim bandı), 1701, 1627 (C=O gerilim bandı), 1595-1454 (C=C, C=N gerilim bandı).

1H -NMR(400 MHz)(DMSO- d_6) δ (ppm): 2.27 (3H, s, CH_3), 2.36 (3H, s, CH_3), 5.72 (2H, yayvan s, $COCH_2$), 7.11 (2H, d, J:8.09 Hz, Ar-H), 7.24 (2H, d, J:8.02 Hz, Ar-H), 7.33 (2H, d, J:8.19 Hz, Ar-H), 7.36 (2H, d, J:8.18 Hz, Ar-H), 7.56-7.60 (4H, m, Ar-H), 7.66-7.75 (2H, m, Ar-H), 8.04 (2H, d, J:7.28 Hz, Ar-H), 8.34 (2H, d, J:7.16 Hz, Ar-H).

1-(2-Fenil-2-okzoetil)-2-(4-klorobenzoil)-4,5-di(4-metilfenil)imidazol A₄



2-(4-Klorobenzoil)-4,5-di(4-metilfenil)imidazol (5 mmol 1.9 g) ve ω -bromoasetofenon (5 mmol 0.9 g) kullanılarak Yöntem F'ye göre elde edilmiştir.

Verim: % 83

E.n.: 187-188 °C

Analiz

: C₃₂H₂₅ClN₂O₂·1.5H₂O

Hesaplanan (%)

: C: 72.17 H: 5.31 N: 5.26

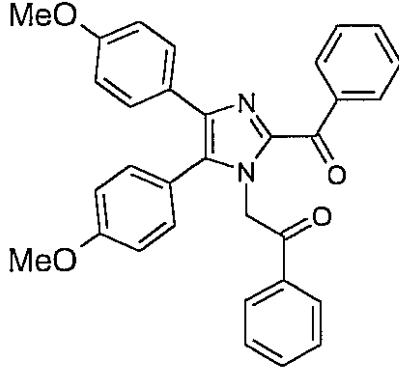
Bulunan (%)

: C: 72.66 H: 4.92 N: 5.52

IR(KBr) ν_{maks} (cm⁻¹): 3446 (O-H gerilim bandı), 3087-3026 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2931-2856 (Alifatik C-H gerilim bandı), 1699, 1630 (C=O gerilim bandı), 1585-1448 (C=C, C=N gerilim bandı).

¹H-NMR(400 MHz)(DMSO-*d*₆) δ (ppm): 2.27 (3H, s, CH₃), 2.36 (3H, s, CH₃), 5.71 (2H, yayvan s, COCH₂), 7.11 (2H, d, J:7.96 Hz, Ar-H), 7.23 (2H, d, J:8.02 Hz, Ar-H), 7.32-7.37 (4H, m, Ar-H), 7.57-7.61 (2H, m, Ar-H), 7.66 (2H, d, J:8.66 Hz, Ar-H), 7.72-7.73 (1H, m, Ar-H), 8.04 (2H, d, J:7.29 Hz, Ar-H), 8.38 (2H, d, J:8.64 Hz, Ar-H).

1-(2-Fenil-2-okzoetil)-2-benzoil-4,5-di(4-metoksifenil)imidazol A₅



2-Benzoil-4,5-di(4-metoksifenil)imidazol (5 mmol 1.9 g) ve ω -bromoasetofenon (5 mmol 0.9 g) kullanılarak Yöntem F'ye göre elde edilmiştir.

Verim: % 89

E.n.: 191-193 °C

Analiz

: C₃₂H₂₆N₂O₄.H₂O

Hesaplanan (%)

: C: 73.83 H: 5.52 N: 5.38

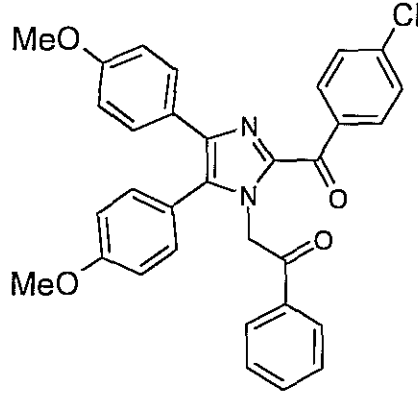
Bulunan (%)

: C: 74.17 H: 5.76 N: 5.57

IR(KBr) ν_{maks} (cm⁻¹): 3446 (O-H gerilim bandı), 3061(Aromatik C-H gerilim bandı), 2995-2833 (Alifatik C-H gerilim bandı), 1701, 1623 (C=O gerilim bandı), 1571-1452 (C=C, C=N gerilim bandı), 1227, 1032 (Ar-O-C gerilim bandı).

¹H-NMR(400 MHz)(DMSO-*d*₆) δ (ppm): 3.73 (3H, s, OCH₃), 3.79 (3H, s, OCH₃), 5.70 (2H, yayvan s, COCH₂), 6.88 (2H, d, J:8.62 Hz, Ar-H), 7.08 (2H, d, J:8.45 Hz, Ar-H), 7.28 (2H, d, J:8.46 Hz, Ar-H), 7.41 (2H, d, J:8.57 Hz, Ar-H), 7.56-7.61 (4H, m, Ar-H), 7.66-7.73 (2H, m, Ar-H), 8.05 (2H, d, J:7.88 Hz, Ar-H), 8.34 (2H, d, J:7.81 Hz, Ar-H).

1-(2-Fenil-2-okzoetil)-2-(4-klorobenzoil)-4,5-di(4-metoksifenil)imidazol A₆



2-(4-Klorobenzoil)-4,5-di(4-metoksifenil)imidazol (5 mmol 2.1 g) ve ω -bromoasetofenon (5 mmol 0.9 g) kullanılarak Yöntem F'ye göre elde edilmiştir.

Verim: % 91

E.n.: 162-164 °C

Analiz

: C₃₂H₂₅ClN₂O₄·1.5H₂O

Hesaplanan (%)

: C: 68.08

H: 5.01

N: 4.96

Bulunan (%)

: C: 68.09

H: 4.73

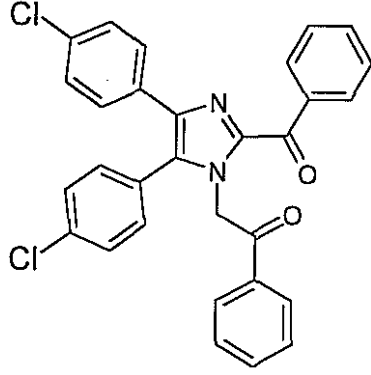
N: 5.17

IR(KBr) ν_{maks} (cm⁻¹): 3460 (O-H gerilim bandı), 3057-3003 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2935-2835 (Alifatik C-H gerilim bandı), 1695, 1651 (C=O gerilim bandı), 1614-1448 (C=C, C=N gerilim bandı), 1242, 1030 (Ar-O-C gerilim bandı).

¹H-NMR(400 MHz)(DMSO-*d*₆) δ (ppm): 3.74 (3H, s, OCH₃), 3.79 (3H, s, OCH₃), 5.70 (2H, yayvan s, COCH₂), 6.88 (2H, d, J:8.87 Hz, Ar-H), 7.08 (2H, d, J:8.78 Hz, Ar-H), 7.27 (2H, d, J:8.66 Hz, Ar-H), 7.41 (2H, d, J:8.81 Hz, Ar-H), 7.57-7.61 (2H, m, Ar-H), 7.65 (2H, d, J:8.62 Hz, Ar-H), 7.72-7.75 (1H, m, Ar-H), 8.04 (2H, d, J:7.27 Hz, Ar-H), 8.39 (2H, d, J:8.62 Hz, Ar-H).

1-(2-Fenil-2-okzoetil)-2-benzoil-4,5-di(4-klorofenil)imidazol

A7



2-Benzoil-4,5-di(4-klorofenil)imidazol (5 mmol 1.9 g) ve ω -bromoasetofenon (5 mmol 0.9 g) kullanılarak Yöntem F'ye göre elde edilmiştir.

Verim: % 92

E.n.: 182-184 °C

Analiz

: C₃₀H₂₀Cl₂N₂O₂

Hesaplanan (%)

: C: 70.46 H: 3.94 N: 5.48

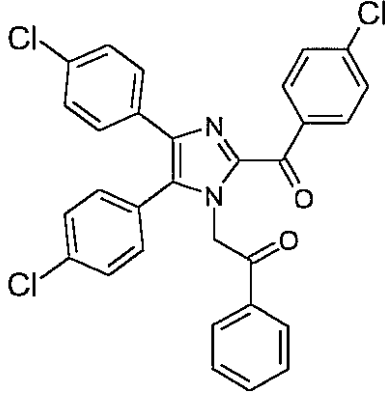
Bulunan (%)

: C: 70.89 H: 4.28 N: 5.34

IR(KBr) ν_{maks} (cm⁻¹): 3082-3063 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2937 (Alifatik C-H gerilim bandı), 1705, 1630 (C=O gerilim bandı), 1593-1454 (C=C, C=N gerilim bandı).

¹H-NMR(400 MHz)(DMSO-*d*₆) δ (ppm): 5.76 (2H, yayvan s, COCH₂), 7.39-7.46 (6H, m, Ar-H), 7.56-7.62 (6H, m, Ar-H), 7.67-7.74 (2H, m, Ar-H), 8.04 (2H, d, J:8.12 Hz, Ar-H), 8.32 (2H, d, J:7.45 Hz, Ar-H).

1-(2-Fenil-2-okzoetil)-2-(4-klorobenzoil)-4,5-di(4-klorofenil)imidazol A₈



2-(4-Klorobenzoil)-4,5-di(4-klorofenil)imidazol (5 mmol 2.1 g) ve ω -bromoasetofenon (5 mmol 0.9 g) kullanılarak Yöntem F'ye göre elde edilmiştir.

Verim: % 92

E.n.: 212-213 °C

Analiz

: C₃₀H₁₉Cl₃N₂O₂

Hesaplanan (%)

: C: 66.01 H: 3.51 N: 5.13

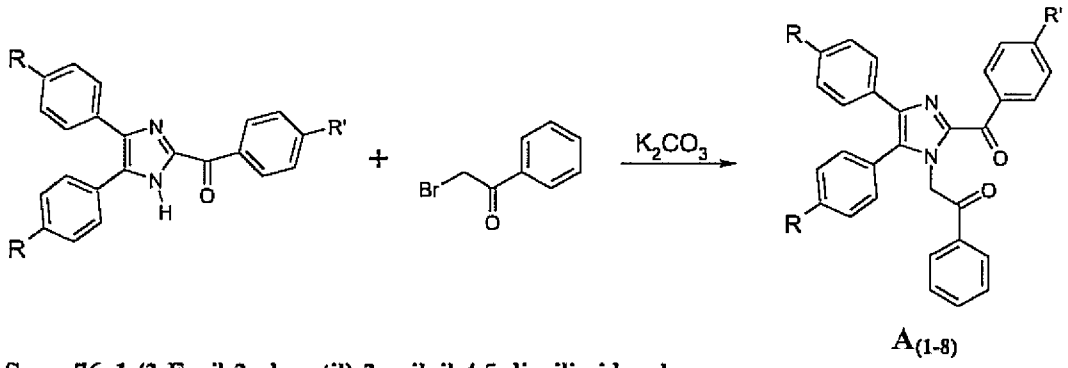
Bulunan (%)

: C: 65.84 H: 3.71 N: 4.88

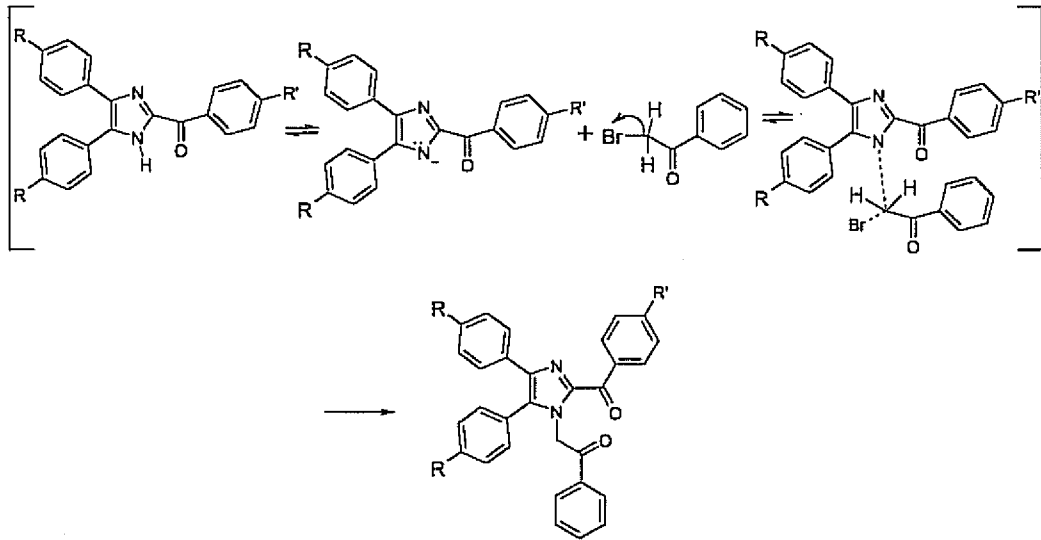
IR(KBr) ν_{maks} (cm⁻¹): 3487 (O-H gerilim bandı), 3065-3032 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2935 (Alifatik C-H gerilim bandı), 1695, 1635 (C=O gerilim bandı), 1589-1444 (C=C, C=N gerilim bandı).

¹H-NMR(400 MHz)(DMSO-*d*₆) δ (ppm): 5.75 (2H, yayvan s, COCH₂), 7.38-7.47 (6H, m, Ar-H), 7.59-7.61 (6H, m, Ar-H), 7.63-7.67 (1H, m, Ar-H), 8.04 (2H, d, J:7.25 Hz, Ar-H), 8.36 (2H, d, J:8.66 Hz, Ar-H).

2-Ariloil-4,5-diarilimidazol türevlerinin ω -bromoasetofenon ile aseton içerisinde potasyum karbonat kullanılarak, reaksiyona sokulmasıyla 1-(2-fenil-2-okzoetil)-2-ariloil-4,5-diarilimidazol türevleri elde edilmiştir. İmidazol bileşiğinin N-H protonu asidik karakterdedir ve bazlarla kolayca kopartılarak metal tuzları oluşturduğu bilinmektedir (Grimmett, 1997; Demirayak ve Kayagil, 2005). Bu nedenle imidazol çekirdeği, nükleofil olarak ω -bromoasetofenon ile bir nükleofilik süstitüsyon reaksiyonuna (S_N2) girerek beklenen ürünü verdiği söylenebilir. Reaksiyon denklemi ve mekanizması aşağıdaki gibi önerilebilir (Şema 76, 77).

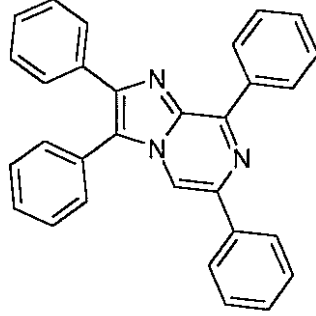


Şema 76. 1-(2-Fenil-2-okzoetil)-2-ariloil-4,5-diarilimidazol



Şema 77. 1-(2-Fenil-2-okzoetil)-2-ariloil-4,5-diarilimidazolün Sentez Mekanizması

2,3,6,8-Tetrafenilimidazo[1,2-a]pirazin B₁



1-(2-Fenil-2-okzoetil)-2-benzoil-4,5-difenilimidazol (1 mmol 0.442 g) kullanılarak Yöntem G, Metot 1 ve 2'ye göre elde edilmiştir.

Verim: % 78 (M-1), % 82 (M-2) E.n.: 277-278 °C

Analiz : C₃₀H₂₁N₃

Hesaplanan (%) : C: 85.08 H: 5.00 N: 9.92

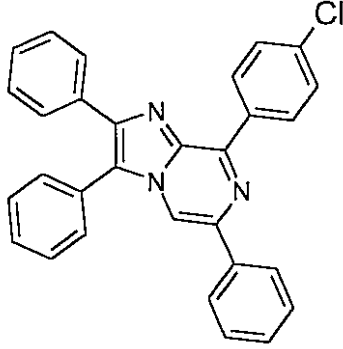
Bulunan (%) : C: 85.24 H: 5.07 N: 9.68

IR(KBr) ν_{maks} (cm⁻¹): 3064-3033 (Aromatik C-H gerilim bandı), 1601-1471 (C=C, C=N gerilim bandı).

¹H-NMR(400 MHz)(DMSO-*d*₆) δ (ppm): 7.35-7.46 (4H, m, Ar-H), 7.50-7.54 (2H, m, Ar-H), 7.63-7.71 (10H, m, Ar-H), 8.09 (2H, d, J:7.36 Hz, Ar-H), 8.38 (1H, s, imidazopirazin C₅-H), 9.02 (2H, d, J:7.08 Hz, Ar-H).

MS (ES) m/z: 424 (M+1, % 100), 425 (M+2, % 29), 426 (M+3, % 4).

2,3,6-Trifenil-8-(4-klorofenil)imidazo[1,2-a]pirazin B_2



1-(2-Fenil-2-okzoetil)-2-(4-klorobenzoil)-4,5-difenilimidazol (1 mmol 0.476 g) kullanılarak Yöntem G, Metot 1 ve 2'ye göre elde edilmiştir.

Verim: % 80 (M-1), % 88 (M-2) E.n.: 237-239 °C

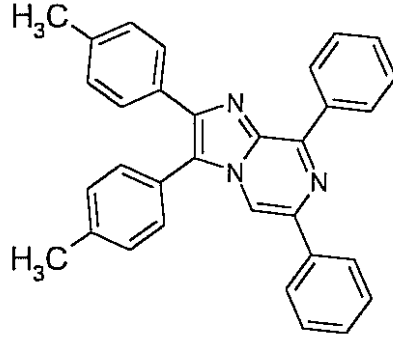
Analiz : $C_{30}H_{20}ClN_3$

Hesaplanan (%)	: C: 78.68	H: 4.40	N: 9.18
Bulunan (%)	: C: 78.54	H: 4.56	N: 9.32

IR(KBr) ν_{maks} (cm^{-1}): 3062 (Aromatik C-H gerilim bandı), 1600-1471 (C=C, C=N gerilim bandı).

1H -NMR(400 MHz)(DMSO- d_6) δ (ppm): 7.36-7.46 (4H, m, Ar-H), 7.50-7.54 (2H, m, Ar-H), 7.67-7.70 (7H, m, Ar-H), 7.76 (2H, d, J:8.53 Hz, Ar-H), 8.08 (2H, d, J:7.50 Hz, Ar-H), 8.39 (1H, s, imidazopirazin C_5 -H), 9.09 (2H, d, J:8.47 Hz, Ar-H).

2,3-Di(4-metilfenil)-6,8-difenilimidazo[1,2-a]pirazin B₃



1-(2-Fenil-2-okzoetil)-2-benzoil-4,5-di(4-metilfenil)imidazol (1 mmol 0.470 g) kullanılarak Yöntem G, Metot 1 ve 2'ye göre elde edilmiştir.

Verim: % 81 (M-1), % 86 (M-2) E.n.: 260-261 °C

Analiz : C₃₂H₂₅N₃

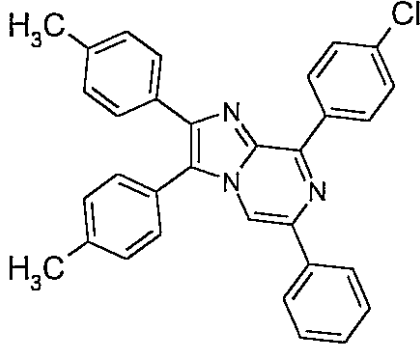
Hesaplanan (%) : C: 85.11 H: 5.58 N: 9.31

Bulunan (%) : C: 85.23 H: 5.47 N: 9.38

IR(KBr) $\nu_{maks}(cm^{-1})$: 3060-3028 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2913, 2860 (Alifatik C-H gerilim bandı), 1602-1479 (C=C, C=N gerilim bandı).

¹H-NMR(400 MHz)(DMSO-*d*₆) δ (ppm): 2.32 (3H, s, CH₃), 2.48 (3H, s, CH₃), 7.21 (2H, d, J:8.08 Hz, Ar-H), 7.43-7.69 (12H, m, Ar-H), 8.08 (2H, d, J:7.37 Hz, Ar-H), 8.36 (1H, s, imidazopirazin C₅-H), 9.01 (2H, d, J:7.22 Hz, Ar-H).

2,3-Di(4-metilfenil)-6-fenil-8-(4-klorofenil)imidazo[1,2-a]pirazin B₄



1-(2-Fenil-2-okzoetil)-2-(4-klorobenzoil)-4,5-di(4-metilfenil)imidazol (1 mmol 0.504 g) kullanılarak Yöntem G, Metot 1 ve 2'ye göre elde edilmiştir.

Verim: % 77 (M-1), % 81 (M-2) E.n.: 210-212 °C

Analiz : C₃₂H₂₄ClN₃

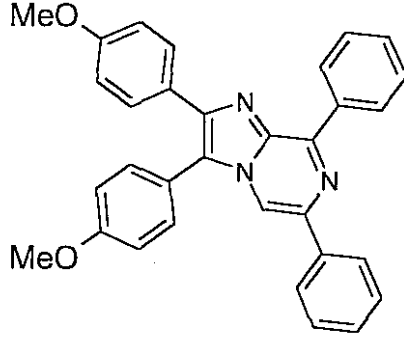
Hesaplanan (%)	: C: 79.08	H: 4.98	N: 8.65
Bulunan (%)	: C: 79.17	H: 4.93	N: 8.57

IR(KBr) ν_{maks} (cm⁻¹): 3064-3029 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2914, 2858 (Alifatik C-H gerilim bandı), 1599-1475 (C=C, C=N gerilim bandı).

¹H-NMR(400 MHz)(DMSO-*d*₆) δ (ppm): 2.32 (3H, s, CH₃), 2.48 (3H, s, CH₃), 7.21 (2H, d, J:8.02 Hz, Ar-H), 7.44-7.54 (7H, m, Ar-H), 7.59 (2H, d, J:8.13 Hz, Ar-H), 7.75 (2H, d, J:8.71 Hz, Ar-H), 8.08 (2H, d, J:7.21 Hz, Ar-H), 8.38 (1H, s, imidazopirazin C₅-H), 9.08 (2H, d, J:8.71 Hz, Ar-H).

MS (ES) m/z: 486 (M+1, % 100), 487 (M+2, % 35), 488 (M+3, % 32), 489 (M+4, % 14).

2,3-Di(4-metoksifenil)-6,8-difenilimidazo[1,2-a]pirazin B₅



1-(2-Fenil-2-okzoetil)-2-benzoil-4,5-di(4-metoksifenil)imidazol (1 mmol 0.502 g) kullanılarak Yöntem G, Metot 1 ve 2'ye göre elde edilmiştir.

Verim: % 76 (M-1), % 84 (M-2) E.n.: 255-257 °C

Analiz : C₃₂H₂₅N₃O₂

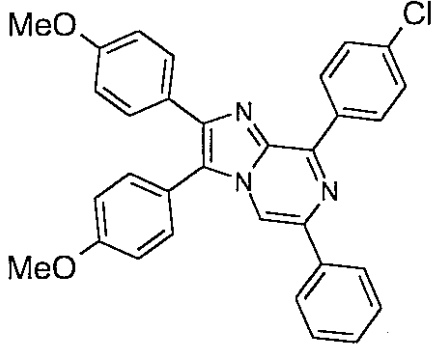
Hesaplanan (%)	: C: 79.48	H: 5.21	N: 8.69
Bulunan (%)	: C: 79.64	H: 5.14	N: 8.86

IR(KBr)v_{maks}(cm⁻¹): 3064-3031 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2950-2833 (Alifatik C-H gerilim bandı), 1608-1477 (C=C, C=N gerilim bandı), 1248, 1029 (Ar-O-C gerilim bandı).

¹H-NMR(400 MHz)(DMSO-*d*₆) δ (ppm): 3.78 (3H, s, OCH₃), 3.90 (3H, s, OCH₃), 6.97 (2H, d, J:8.94 Hz, Ar-H), 7.22 (2H, d, J:8.79 Hz, Ar-H), 7.43-7.53 (3H, m, Ar-H), 7.60 (2H, d, J:8.76 Hz, Ar-H), 7.61-7.69 (5H, m, Ar-H), 8.08 (2H, d, J:7.18 Hz, Ar-H), 8.33 (1H, s, imidazopirazin C₅-H), 9.01 (2H, d, J:7.06 Hz, Ar-H).

MS (ES) m/z: 484 (M+1, % 100), 485 (M+2, % 32), 486 (M+3, % 6).

2,3-Di(4-metoksifenil)-6-fenil-8-(4-klorofenil)imidazopirazin B₆



1-(2-Fenil-2-okzoetil)-2-(4-klorobenzoil)-4,5-di(4-metoksifenil)imidazol (1 mmol 0.536 g) kullanılarak Yöntem G, Metot 1 ve 2'ye göre elde edilmiştir.

Verim: % 76 (M-1), % 80 (M-2) E.n.: 254-255 °C

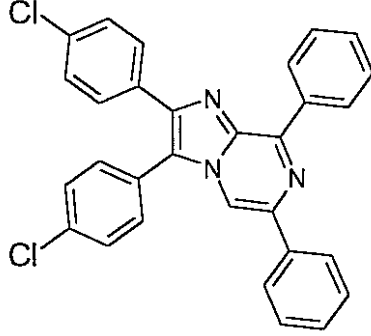
Analiz : C₃₂H₂₄ClN₃O₂

Hesaplanan (%)	: C: 74.20	H: 4.67	N: 8.11
Bulunan (%)	: C: 74.33	H: 4.59	N: 8.03

IR(KBr)v_{maks}(cm⁻¹): 3041-3004 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2968-2839 (Alifatik C-H gerilim bandı), 1608-1479 (C=C, C=N gerilim bandı), 1252, 1030 (Ar-O-C gerilim bandı).

¹H-NMR(400 MHz)(DMSO-*d*₆) δ (ppm): 3.78 (3H, s, OCH₃), 3.90 (3H, s, OCH₃), 6.98 (2H, d, J:8.83 Hz, Ar-H), 7.23 (2H, d, J:8.67 Hz, Ar-H), 7.42-7.45 (2H, m, Ar-H), 7.50-7.53 (1H, m, Ar-H), 7.57 (2H, d, J:8.64 Hz, Ar-H), 7.66 (2H, d, J:8.78 Hz, Ar-H), 7.75 (2H, d, J:8.72 Hz, Ar-H), 8.08 (2H, d, J:7.29 Hz, Ar-H), 8.35 (1H, s, imidazopirazin C₅-H), 9.09 (2H, d, J:8.70 Hz, Ar-H).

2,3-Di(4-klorofenil)-6,8-difenilimidazo[1,2-a]pirazin B₇



1-(2-Fenil-2-okzoetil)-2-benzoil-4,5-di(4-klorofenil)imidazol (1 mmol 0.511 g) kullanılarak Yöntem G, Metot 1 ve 2'ye göre elde edilmiştir.

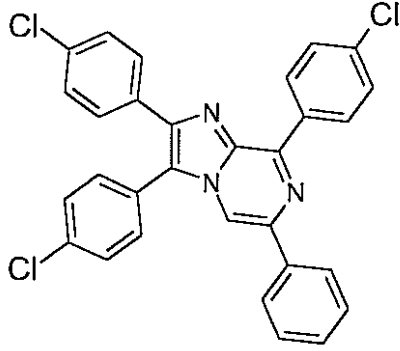
Verim: % 75 (M-1), % 78 (M-2) E.n.: 245-246 °C

Analiz : C₃₀H₁₉Cl₂N₃

Hesaplanan (%)	: C: 73.18	H: 3.89	N: 8.53
Bulunan (%)	: C: 73.07	H: 3.94	N: 8.45

IR(KBr) ν_{maks} (cm⁻¹): 3064-3026 (Aromatik C-H gerilim bandı), 1601-1471 (C=C, C=N gerilim bandı).

¹H-NMR(400 MHz)(DMSO-*d*₆) δ (ppm): 7.44-7.54 (5H, m, Ar-H), 7.63-7.75 (9H, m, Ar-H), 8.14 (2H, d, J:7.28 Hz, Ar-H), 8.46 (1H, s, imidazopirazin C₅-H), 8.99 (2H, d, J:7.06 Hz, Ar-H).



1-(2-Fenil-2-okzoetil)-2-(4-klorobenzoil)-4,5-di(4-klorofenil)imidazol (1 mmol 0.545 g) kullanılarak Yöntem G, Metot 1 ve 2'ye göre elde edilmiştir.

Verim: % 76 (M-1), % 82 (M-2) E.n.: 250-252 °C

Analiz : C₃₀H₁₈Cl₃N₃

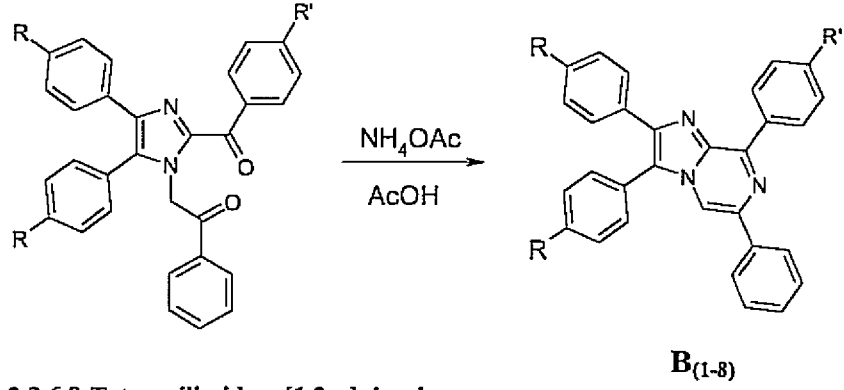
Hesaplanan (%)	: C: 68.39	H: 3.44	N: 7.98
Bulunan (%)	: C: 68.44	H: 3.56	N: 7.76

IR(KBr) ν_{maks} (cm⁻¹): 3070-3035 (Aromatik C-H gerilim bandı), 1598-1469 (C=C, C=N gerilim bandı).

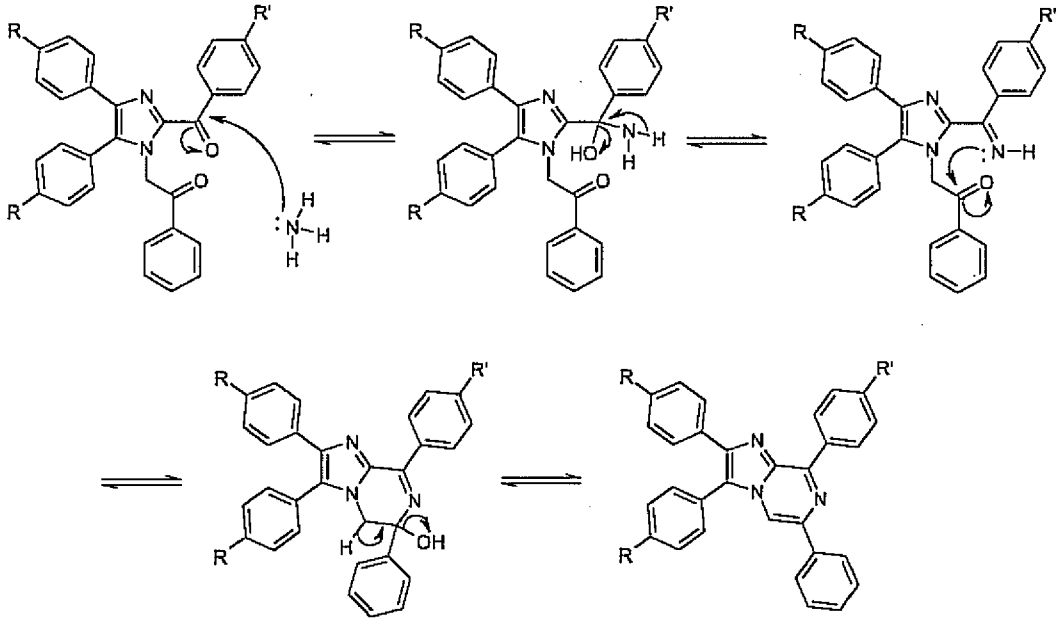
¹H-NMR(400 MHz)(DMSO-*d*₆) δ (ppm): 7.43-7.54 (5H, m, Ar-H), 7.67-7.76 (8H, m, Ar-H), 8.13 (2H, d, J:7.56 Hz, Ar-H), 8.47 (1H, s, imidazopirazin C₅-H), 9.06 (2H, d, J:8.51 Hz, Ar-H).

MS (ES) m/z: 526 (M+1, % 100), 527 (M+2, % 31), 528 (M+3, % 93), 529 (M+4, % 31), 530 (M+5, % 32), 531 (M+6, % 10), 532 (M+7, % 5).

Son basamak ise, bir önceki basamakta elde edilen N₍₁₎, C₍₂₎ bifonksiyonlu imidazol bileşiklerinin halka kapanmasına bağlı olarak imidazo[1,2-a]pirazin türevlerinin elde edilmesiyle ilgilidir. Bunun için 1-(2-fenil-2-okzoetil)-2-ariloil-4,5-diarilimidazol türevleri, reaksiyon ortamı olarak, literatürde de benzer sentezlerde uygulanan bir yöntem, Demirayak ve Güven, (1995; Demirayak ve ark., (2002a); Demirayak ve Kayagil, (2005) olan amonyum asetat-asetik asit sistemi kullanılarak 2,3,6,8-tetraarilimidazo[1,2-a]pirazin türevlerine dönüştürülmüştür. Amonyum asetat, reaksiyon sırasında bir amonyak prekürsörü olarak rol alır. Reaksiyon denklemi ve mekanizması aşağıdaki gibi önerilebilir (Şema 78, 79).



Şema 78. 2,3,6,8-Tetraarilimidazo[1,2-a]pirazin

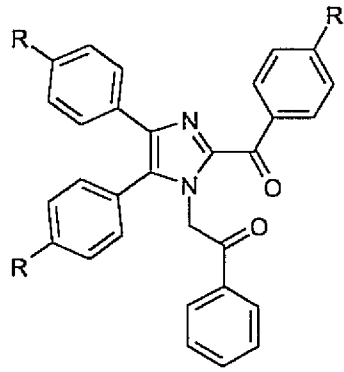


Şema 79. 2,3,6,8-Tetraarilimidazo[1,2-a]pirazinın Sentez Mekanizması

Reaksiyonlar, hem bilinen klasik geri çeviren soğutucu altında kaynatma yöntemiyle, hem de mikrodalga ışıması yöntemiyle yapılmıştır. Reaksiyon verimleri, her iki yöntemde de oldukça yüksektir. Fakat mikrodalga ışıması yöntemiyle, yer yer klasik ısıtma yöntemine göre daha yüksek verim elde edilmiştir. Ancak mikrodalga ışıma yönteminde hem çok az çözücü kullanılmış hem de reaksiyon 1-2 dakika gibi çok kısa bir sürede tamamlanmıştır. Mikrodalga ışıması yönteminde, deneyler önce çözücü kullanılmadan yapılmış ancak ürünün oluşmadığı görüldüncce, reaktifleri ıslatacak kadar çok az çözücü ilave edilerek tekrarlanmıştır. Burada çözücünün mikrodalga enerji transferi için gerekli olduğu düşünülmektedir.

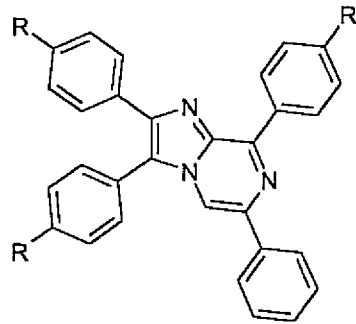
Elde edilen A ve B grubu maddelerin türevleri aşağıdaki Çizelgede verilmiştir (Çizelge 1).

Çizelge 1. Sentezlenen Bileşikler



A₁₋₈

Bileşikler	R	R'	Erime Noktası
A ₁	H	H	152-153 °C
A ₂	H	Cl	156-158 °C
A ₃	CH ₃	H	176-177 °C
A ₄	CH ₃	Cl	187-188 °C
A ₅	OCH ₃	H	191-193 °C
A ₆	OCH ₃	Cl	162-164 °C
A ₇	Cl	H	182-184 °C
A ₈	Cl	Cl	212-213 °C



B₁₋₈

Bileşikler	R	R'	Erime Noktası
B ₁	H	H	277-278 °C
B ₂	H	Cl	237-239 °C
B ₃	CH ₃	H	260-261 °C
B ₄	CH ₃	Cl	210-212 °C
B ₅	OCH ₃	H	255-257 °C
B ₆	OCH ₃	Cl	254-255 °C
B ₇	Cl	H	245-246 °C
B ₈	Cl	Cl	250-252 °C

Spektral Verilerin Değerlendirilmesi

IR Spektrumlarının Değerlendirilmesi

Başlangıç maddesi olarak kullanılan 2-benzoil-4,5-difenilimidazolü karakterize eden bantlar N-H ve C=O gerilim bantlarıdır. Birinci konumlarından süstitüe olmamış imidazol ve benzimidazol bileşikleri için oldukça karakteristik olan N-H gerilim bandı, literatürde de belirtildiği gibi 3200-2400 cm^{-1} 'de geniş bir bant olarak gözlenmiştir (Perchard ve Novan, 1968; Grimmitt, 1970). Benzoil grubuna ait karbonil gerilim bandı, 1645 cm^{-1} 'de beklendiği gibi kuvvetli bir bant olarak spektrumlarda yer almıştır.

2-Ariloil-4,5-diarilimidazolün ω -bromoasetofenon ile kondanse edilmesiyle elde edilen A grubu diketon bileşiklerinin IR spektrumları incelendiği zaman, imidazolü karakterize eden N-H bandının artık gözlenemediği dikkat çekmektedir. Bu bileşikler için en önemli bantlar, iki karbonil grubu için de elde edilmiş olan kuvvetli karbonil bantlarıdır. 2-Ariloil gruplarına ait karbonil bantları, karbonil grubunun hem aromatik halka ve hem de imidazol kalıntısıyla mezomerik etkileşim içinde olmasından dolayı, düşük frekansta, 1650-1623 cm^{-1} 'de gelmişlerdir. Diğer karbonil grubu, imidazolün birinci konumuna bağlı fenasil kalıntısına aittir. Bu karbonil grubu, mezomerik olarak ilk bahsedilen karbonil grubuna göre daha az etkileşim içinde olmasından dolayı daha yüksek frekansda 1704-1695 cm^{-1} 'de gözlenmişlerdir.

İki karbonil grubunun yer aldığı halka kapanma reaksiyonundan sonra, karbonil gruplarının kaybolmasıyla nedeniyle, B grubu bileşikler için artık karbonil gerilim bandı gözlenememiştir.

A grubu bileşiklerin bazılarında daha belirgin olmak üzere 3460 cm^{-1} civarında karakteristik O-H gerilim bantları elde edilmiştir. Bu bantlar, bileşiklerimizin kristal formlarında bulunan H_2O 'ya ait O-H gerilim bantlarıdır. Bileşiklerimizi karakterize etmede yardımcı olan diğer bantlar, daha önce de belirtildiği gibi, beklendiği şekilde gözlenmişlerdir (Bkz. Bulgular Bölümü) (Ergenç ve ark., 1989; Silverstein ve ark., 1991). Bulgular bölümünde de belirtildiği gibi bileşikleri karakterize eden ve karbonil grubu dışındaki gruplar, alifatik ve aromatik C-H, aromatik yapıları karakterize eden C=C ve C=N ile eterik yapıları karakterize eden Ar-O-C bağlarıdır.

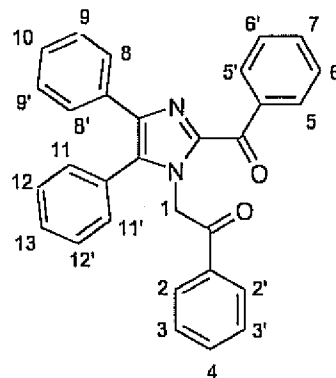
NMR Spektrumlarının Değerlendirilmesi

A ve B grubu tüm bileşiklerin ^1H -NMR spektrumları alınmış ve sonuçlar Çizelge 4.2. ve 4.3.'de verilmiştir. A grubu bileşikler için ortak olan imidazol kalıntısının C_4 -aril ve C_5 -aril grupları birbirlerine çok benzer elektronik çevreye sahiptirler. Ancak, bu aril gruplarından beşinci konumdakinin üzerindeki protonlar, daha yüksek alanda gelmektedir. Bunun nedeninin, imidazol kalıntısının birinci konumundaki azotun pirol tipi, üçüncü konumdaki azotun piridin tipi azot olmasından kaynaklandığı söylenebilir. Bu nedenle, pirol tipi azota komşu olan, yani beşinci konuma bağlı aril kalıntısı üzerindeki protonlar, piridin tipi azota komşu olan, yani dördüncü konuma bağlı aril grubunun protonlarından daha yüksek alanda gözlenirler. Yine, A grubu bileşiklerindeki imidazolün birinci ve ikinci konumundaki ariloil grupları birbirlerine benzerdirler. Fakat burada ikinci konumdaki ariloil kalıntısının karbonili direkt olarak imidazol halkasına bağlı

olduğu için rezonans etkiden dolayı, bu aril halkası üzerindeki protonlar daha düşük alana kaymış olarak görülmektedirler. Her iki aril halkasındaki karbonile yakın olan protonlar, tüm A grubu bileşiklerinde dublet olarak, birinci konumdaki aril için 8.03-8.05 ppm arasında, ikinci konumdaki aril için 8.32-8.40 ppm arasında pik vermiştir. Yine, tüm A gruplarında yer alan ve imidazolün birinci konumuna bağlı -CH₂CO- protonları, şiddetli elektron çekici grupların arasında bulunmasından dolayı, 5.70-5.76 ppm arasında rezonansa uğramışlardır. Tüm A grubu maddelerde, bu pik yayvan bir singlet olarak görülmektedir. Bu durumun nedeni, muhtemelen söz konusu protonların karbonil grubu ile tautomerik etkileşim içerisinde bulunmasındandır. Moleküldeki aril grupları, p-süstitüe oldukları zaman 1,4-aril grubu yarılmalari çok net olarak gözlenmiştir.

A grubu bileşiklerin halka kapanması sonucu oluşturdukları B grubu, yani, imidazo[1,2-a]pirazin bileşiklerinin ¹H-NMR spektrumlarında da benzer durumlar görülmektedir. A grubu bileşiklerdeki imidazol kalıntısının dördüncü ve beşinci konumuna bağlı aril gruplarında olduğu gibi, imidazo[1,2-a]pirazin halkasının ikinci ve üçüncü konumundaki aril protonları da benzer spektral özellikler gösterirler. Bu yüzden üçüncü konumdaki aril halkasında bulunan protonlar daha yüksek alana kaymışlardır. Halkanın altıncı ve sekizinci konumundaki aril halkaları da birbirlerine benzer elektronik çevreye sahiptirler. Ancak, sekizinci konumda bulunan aril halkası, imidazo[1,2-a]pirazin halka sisteminin α-konumunda bulunmasından dolayı, bu aril grubunun protonları, altıncı konumdaki aril grubunun protonlarından daha az gölgelenmiş olmalarından daha düşük alanda rezonansa uğramışlardır. Böylece, sekizinci konumdaki aril kalıntısının o-protonları 8.99-9.09 ppm arasında gelirken, altıncı konumdaki arilin o-protonları ise 8.08-8.14 ppm arasında dublet olarak gözlenmiştir. A grubu bileşiklerde, 5.70-5.76 ppm civarında gözlenen, imidazol kalıntısına bağlı etanon kalıntısının metilen protonları, halka kapanması sonucu artık gözlenememektedir. Bunun yerine, imidazo[1,2-a]pirazin bileşiklerinde, bu konuma karşılık gelen proton 8.33-8.47 ppm arasında bir singlet şeklinde oldukça düşük alana kaymış olarak rezonans vermiştir. B grubu bileşiklerin protonlarının tümü, A grubundaki karşılık geldikleri protonlardan daha düşük alanda gözlenmişlerdir. Bu durum oldukça dikkat çekicidir. Bu durum, imidazo[1,2-a]pirazin kalıntısının elektron çekici etki ile protonların gölgelenme etkilerini azaltmasına bağlanabilir (Ergenç ve ark., 1989; Silverstein ve ark., 1991; Balcı, 2000).

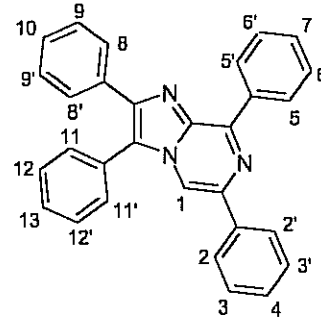
Çizelge 2. 1-(2-Fenil-2-okzoetil)-2-ariloil-4,5-diarilimidazol (A) Türevlerinin ¹H-NMR Spektrum Verileri



Proton	A ₁	A ₂	A ₃	A ₄	A ₅	A ₆	A ₇	A ₈
1	5.73 ys	5.74 ys	5.72 ys	5.71 ys	5.70 ys	5.70 ys	5.76 ys	5.75 ys
2-2'	8.04 d <i>J</i> :7.31	8.03 d <i>J</i> :8.12	8.04 d <i>J</i> :7.31	8.04 d <i>J</i> :7.29	8.05 d <i>J</i> :7.88	8.04 d <i>J</i> :7.27	8.04 d <i>J</i> :7.12	8.04 d <i>J</i> :7.25
3-3'	7.53-7.61 m	7.53-7.60 m	7.56-7.60 m	7.57-7.61 m	7.56-7.61 m	7.57-7.61 m	7.56-7.62 m	7.59-7.61 m
4	7.67-7.75 m	7.71-7.73 m	7.66-7.75 m	7.72-7.73 m	7.66-7.73 m	7.72-7.75 m	7.67-7.74 m	7.63-7.67 m
5-5'	8.36 d <i>J</i> :7.25	8.40 d <i>J</i> :8.59	8.34 d <i>J</i> :7.16	8.38 d <i>J</i> :8.64	8.34 d <i>J</i> :7.81	8.39 d <i>J</i> :8.62	8.32 d <i>J</i> :7.45	8.36 d <i>J</i> :8.66
6-6'	7.53-7.61 m	7.67 d <i>J</i> :8.60	7.56-7.60 m	7.66 d <i>J</i> :8.66	7.56-7.61 m	7.65 d <i>J</i> :8.62	7.56-7.62 m	7.59-7.61 m
7	7.67-7.75 m	-	7.66-7.75 m	-	7.66-7.73 m	-	7.67-7.74 m	-
8-8'	7.46 d <i>J</i> :7.09	7.46 d <i>J</i> :7.05	7.24 d <i>J</i> :8.02	7.23 d <i>J</i> :8.02	7.41 d <i>J</i> :8.57	7.41 d <i>J</i> :8.81	7.39-7.46 m	7.38-7.47 m
9-9'	7.53-7.61 m	7.53-7.60 m	7.36 d <i>J</i> :8.18	7.32-7.37 m	7.08 d <i>J</i> :8.45	7.08 d <i>J</i> :8.78	7.56-7.62 m	7.59-7.61 m
10	7.53-7.61 m	7.53-7.60 m	CH ₃ 2.36 s	CH ₃ 2.36 s	OCH ₃ 3.79 s	OCH ₃ 3.79 s	-	-
11-11'	7.37-7.39 m	7.36-7.38 m	7.11 d <i>J</i> :8.09	7.11 d <i>J</i> :7.96	7.28 d <i>J</i> :8.46	7.27 d <i>J</i> :8.66	7.39-7.46 m	7.38-7.47 m
12-12'	7.24-7.31 m	7.25-7.32 m	7.33 d <i>J</i> :8.19	7.32-7.37 m	6.88 d <i>J</i> :8.62	6.88 d <i>J</i> :8.87	7.39-7.46 m	7.38-7.47 m
13	7.24-7.31 m	7.25-7.32 m	CH ₃ 2.27 s	CH ₃ 2.27 s	OCH ₃ 3.73 s	OCH ₃ 3.74 s	-	-

d: dublet, m: multiplet, s: singlet, ys: yayvan singlet

Çizelge 3. 2,3,6,8-Tetraarilimidazo[1,2-a]pirazin (B) Türevlerinin ¹H-NMR Spektrum Verileri



Proton	B ₁	B ₂	B ₃	B ₄	B ₅	B ₆	B ₇	B ₈
1	8.38 s	8.39 s	8.36 s	8.38 s	8.33 s	8.35 s	8.46 s	8.47 s
2-2'	8.09 d <i>J</i> :7.36	8.08 d <i>J</i> :7.50	8.08 d <i>J</i> :7.37	8.08 d <i>J</i> :7.21	8.08 d <i>J</i> :7.18	8.08 d <i>J</i> :7.27	8.14 d <i>J</i> :7.28	8.13 d <i>J</i> :7.25
3-3'	7.35-7.46 m	7.36-7.46 m	7.43-7.69 m	7.44-7.54 m	7.43-7.53 m	7.42-7.45 m	7.44-7.54 m	7.43-7.54 m
4	7.50-7.54 m	7.50-7.54 m	7.43-7.69 m	7.44-7.54 m	7.43-7.53 m	7.50-7.53 m	7.44-7.54 m	7.43-7.54 m
5-5'	9.02 d <i>J</i> :7.08	9.09 d <i>J</i> :8.47	9.01 d <i>J</i> :7.22	9.08 d <i>J</i> :8.71	9.01 d <i>J</i> :7.06	9.09 d <i>J</i> :8.70	8.99 d <i>J</i> :7.06	9.06 d <i>J</i> :8.51
6-6'	7.63-7.71 m	7.76 d <i>J</i> :8.53	7.43-7.69 m	7.75 d <i>J</i> :8.71	7.61-7.69 m	7.75 d <i>J</i> :8.72	7.63-7.75 m	7.67-7.76 m
7	7.63-7.71 m	-	7.43-7.69 m	-	7.61-7.69 m	-	7.63-7.75 m	-
8-8'	7.63-7.71 m	7.67-7.70 m	7.43-7.69 m	7.59 d <i>J</i> :8.13	7.61-7.69 m	7.66 d <i>J</i> :8.78	7.63-7.75 m	7.67-7.76 m
9-9'	7.63-7.71 m	7.67-7.70 m	7.43-7.69 m	7.44-7.54 m	7.22 d <i>J</i> :8.79	7.23 d <i>J</i> :8.67	7.63-7.75 m	7.67-7.76 m
10	7.63-7.71 m	7.67-7.70 m	CH ₃ 2.48 s	CH ₃ 2.48 s	OCH ₃ 3.90 s	OCH ₃ 3.90 s	-	-
11-11'	7.63-7.71 m	7.67-7.70 m	7.43-7.69 m	7.44-7.54 m	7.60 d <i>J</i> :8.76	7.57 d <i>J</i> :8.64	7.63-7.75 m	7.67-7.76 m
12-12'	7.35-7.46 m	7.36-7.46 m	7.21 d <i>J</i> :8.08	7.21 d <i>J</i> :8.02	6.97 d <i>J</i> :8.94	6.98 d <i>J</i> :8.83	7.44-7.54 m	7.43-7.54 m
13	7.50-7.54 m	7.50-7.54 m	CH ₃ 2.32 s	CH ₃ 2.32 s	OCH ₃ 3.78 s	OCH ₃ 3.78 s	-	-

d: dublet, m: multipler, s: singlet, ys: yayvan singlet

MS Spektrumlarının Değerlendirilmesi

Bileşikler **B₁**, **B₄**, **B₅** ve **B₈** için alınan ES-MS spektrumlarında, kullanılan yöntem gereği M+1 pikleri elde edilmiştir ve bunlar da aynı zamanda temel piklerdir. Spektrumlar, uygulanan düşük elektron bombardımanından dolayı oldukça sade görünümündedir. Bu nedenle, moleküllerin MS parçalanma kalıplarına ait bilgi elde edilememiştir. Üç klor atomu taşıyan Bileşik B₈'in spektrumunda M+1 pikinin yanında, M+2, M+3, M+4, M+5, M+6 ve M+7 pikleri de bulunmaktadır. Bu spektrumlarda, M+2 piki, temel pikin % 31'i M+3 piki, % 93'ü, M+4 piki % 31'i, M+5 piki % 32'si, M+6 piki % 10'u ve M+7 piki de % 5'i kadardır. Bu durumlar yapısında üç klor atomu içeren bileşikler için beklenen bir durumdur (Ergenç ve ark., 1989; Silverstein ve ark., 1991).

Antikanser Aktivite Test Sonuçları

NCI (Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü) tarafından yapılan ön denemeler ve değerlendirmelerden sonra sentezlenen bileşiklerden beşi seçilerek, daha sonraki test aşamasına kabul edilmiştir. Testler Yöntem H'ye göre yapılmıştır.

Bileşiklerin antikanser etkileri klinik olarak izole edilmiş dokuz kanser tipinden elde edilmiş altmış altı değişik insan hücre dizisine karşı *in vitro* olarak denenmiştir. Kanser tipleri, lösemi (Leukemia, L), akciğer (Non-Small Cell Lung Cancer, NSCLC), kolon (Colon Cancer, CC), santral sinir sistemi (Central Nervous System Cancer, CNSC), melanoma (Melanoma, M), yumurtalık (Ovarian Cancer, OC), böbrek (Renal Cancer, RC), prostat (Prostate Cancer, PC) ve meme (Breast Cancer, BC) kanserleridir. Her bir kanser tipine ait hücre dizisi NCI tarafından verilen sembollerle belirlenmiştir. Testin esası, belirli konsantrasyon aralığında çözeltileri hazırlanan test bileşiğinin kanserli hücrelere karşı büyümeyi inhibe edici etkilerinin saptanmasıdır. Bu da canlı ve cansız hücrelerin saptanması, dolayısıyla yüzde inhibisyonun belirlenmesi, hücrelerin sülfürodamin (SRB) ile boyanarak spektrofotometrik olarak kontrol grubuna karşı değerlendirilmesi suretiyle gerçekleştirilmiştir. Test bileşiğinin sitotoksik konsantrasyonu log₁₀M olarak belirtilmiştir.

Yüzde büyüme(PG) hesabı şu şekilde yapılır:

Eğer (ortalama OD_{test} - ortalamaOD_{zero}) ≥ 0 ise,

$$PG = 100x \frac{\text{OrtalamaOD}_{\text{test}} - \text{OrtalamaOD}_{\text{zero}}}{\text{OrtalamaOD}_{\text{ctrl}} - \text{OrtalamaOD}_{\text{zero}}}$$

Eğer (ortalama OD_{test} - ortalamaOD_{zero}) < 0 ise,

$$PG = 100x \frac{\text{OrtalamaOD}_{\text{test}} - \text{OrtalamaOD}_{\text{zero}}}{\text{OrtalamaOD}_{\text{zero}}}$$

Buradaki:

OrtalamaOD_{zero}: Hücrelerin test bileşiğine maruz kalmasından hemen önceki SRB ile oluşturulan rengin optik dansite ölçüm değerlerinin ortalamasıdır.

OrtalamaOD_{test}: Hücrelerin test bileşiğine maruz kalmasından 48 saat sonra SRB ile oluşturulan rengin optik dansite ölçüm değerlerinin ortalamasıdır.

OrtalamaOD_{ctrl}: Hücrelerin test bileşiğine maruz bırakılmaksızın 48 saat sonra SRB ile oluşturulan rengin optik dansite ölçüm değerlerinin ortalamasıdır.

Bileşik B8'e ait örnek veri tablosu **Çizelge 4**'de, doz-cevap eğrileri **Şema 80** ve **Şema 81**'de, ortalama grafikleri **Çizelge 5**'de gösterilmiştir.

Veri Tablosu

Bu Çizelge her bir hücre dizisine karşı elde edilen deneysel verileri içerir (**Çizelge 4**). Çizelgedeki ilk iki kolon, kanser türlerini (lösemi, akciğer, kolon vs) ve hücre dizilerini (CCRF-CEM vs) gösterir. Sonraki iki kolon, ortalamaOD_{zero} ve ortalamaOD_{ctrl} değerlerinin listesini verir. Sonraki beş kolon, beş farklı konsantrasyonun herbiri için ortalamaOD_{test} değerlerini temsil eder. Her bir konsantrasyon, log₁₀M konsantrasyonu ifade eder. Sonraki beş kolon, her bir konsantrasyon için hesaplanan PG değerlerinin listesidir. Cevap parametreleri, GI50 (% 50 büyüme inhibisyonu), TGI (total büyüme inhibisyonu) ve LC50 (letal konsantrasyon), PG'nin +50, 0, -50 deki konsantrasyonunu temsil eden değerlere interpolate edilirler. Bazen bu cevap parametreleri interpolasyonla elde edilmezler. Örneğin, verilen bir dizideki PG değerlerinin hepsi de + 50'yi aşarsa, üç parametrenin hiçbiri interpolasyonla elde edilmez. Böyle bir durumda, her bir cevap parametresi için verilen değer, test edilen en yüksek konsantrasyondur ve önüne > işareti konur. Bu uygulama, bir cevap parametresinin elde edilmediği diğer mümkün durumlara benzer şekilde yaygınlaştırılabilir.

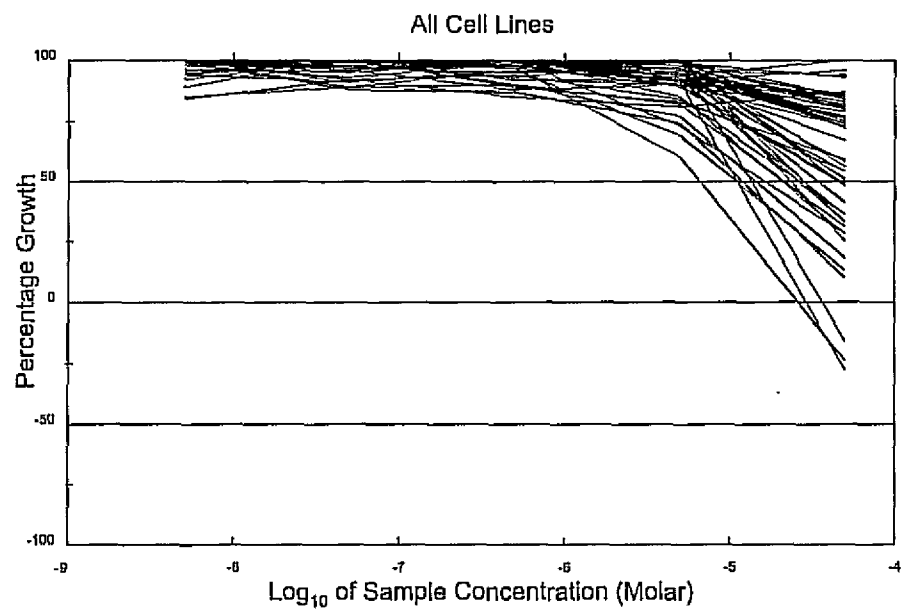
Doz-Cevap Eğrileri

Doz-cevap eğrileri her hücre dizisi için karşılık gelen konsantrasyonun logaritmasına karşı PG değerlerinin grafiklerinden oluşmuştur (**Şema 80**, **Şema 81**). Bu eğriler, her bir kanser türü için gruplandırılmışlardır. Yatay çizgiler +50, 0, -50 PG değerlerine karşı gelir. Bu çizgilerin eğrileri kestiği noktalara karşılık gelen konsantrasyonlar sırasıyla GI50, TGI ve LC50 değerleridir. Testlerde kontrol bileşik olarak kanser tedavisinde yaygın bir şekilde kullanılan iki antikanser madde olan melfalan ve *cis*-diaminodikloroplatin kullanılmıştır.

Çizelge 4. Veri Tablosu

National Cancer Institute Developmental Therapeutics Program In-Vitro Testing Results															
NSC : 740501 / 1				Experiment ID : 0607NS89				Test Type : 08			Units : Molar				
Report Date : October 07, 2006				Test Date : July 31, 2006				QNS :			MC :				
COMI : DFIP-45 (43145)				Stain Reagent : SRB Dual-Pass Related				SSPL : 0B0G							
Panel/Cell Line	Time	Log10 Concentration										GI50	TD1	LC50	
		Zero	Ctrl	-1.3	-1.7	-2.1	-2.5	-2.9	-3.3	-3.7	-4.1				-4.5
Leukemia															
CCRF-CEM	0.348	1.488	1.317	1.423	1.394	1.282	1.250	84	82	85	81	87	> 5.00E-5	> 5.00E-5	> 5.00E-5
M-407(B)	0.728	2.808	2.477	2.435	2.334	2.454	2.245	84	81	86	82	85	> 5.00E-5	> 5.00E-5	> 5.00E-5
K-562	0.285	1.673	1.672	1.857	1.809	1.594	1.759	100	89	102	84	100	> 5.00E-5	> 5.00E-5	> 5.00E-5
MOLT-4	0.245	1.365	1.427	1.385	1.477	1.447	1.485	108	103	110	107	111	> 5.00E-5	> 5.00E-5	> 5.00E-5
RPMI-8226	0.848	2.253	2.442	2.282	2.301	2.298	2.145	105	98	101	86	88	> 5.00E-5	> 5.00E-5	> 5.00E-5
Non-Small Cell Lung Cancer															
AS4/ATCC	0.189	0.933	0.939	0.824	0.874	0.888	0.785	101	89	106	84	80	> 5.00E-5	> 5.00E-5	> 5.00E-5
EXVX	0.330	0.887	0.906	0.858	0.867	0.818	0.825	102	82	84	84	84	> 5.00E-5	> 5.00E-5	> 5.00E-5
HOP-62	0.748	0.884	0.739	0.882	0.709	0.546	0.299	107	88	103	73	29	> 5.00E-5	> 5.00E-5	> 5.00E-5
HOP-87	0.814	1.210	1.233	1.255	1.264	1.239	0.765	115	115	98	110	-18	1.48E-5	> 5.00E-5	> 5.00E-5
HCH-223	0.550	1.211	1.205	1.078	1.273	1.207	0.818	89	110	109	89	58	> 5.00E-5	> 5.00E-5	> 5.00E-5
HCH-223	0.738	2.008	1.907	2.040	2.084	1.937	1.467	82	106	107	85	58	> 5.00E-5	> 5.00E-5	> 5.00E-5
HCH-223M	0.422	1.411	1.390	1.343	1.403	1.348	1.262	88	83	88	84	85	> 5.00E-5	> 5.00E-5	> 5.00E-5
HCH-H460	0.214	1.915	2.001	1.864	1.875	1.887	1.788	105	87	88	89	83	> 5.00E-5	> 5.00E-5	> 5.00E-5
HCH-H522	0.901	2.182	2.202	2.141	2.158	2.038	1.516	102	87	86	89	48	4.47E-5	> 5.00E-5	> 5.00E-5
Colon Cancer															
COLO 205	0.285	1.152	1.139	1.137	1.171	1.061	0.988	88	88	102	82	81	> 5.00E-5	> 5.00E-5	> 5.00E-5
HCC-2998	0.458	1.335	1.241	1.331	1.277	1.324	1.112	89	100	105	89	75	> 5.00E-5	> 5.00E-5	> 5.00E-5
HCT-116	0.184	1.802	1.799	1.783	1.830	1.641	1.373	100	89	100	80	73	> 5.00E-5	> 5.00E-5	> 5.00E-5
HCT-115	0.280	1.105	1.088	1.114	1.149	1.209	1.193	84	100	102	85	83	> 5.00E-5	> 5.00E-5	> 5.00E-5
H729	0.228	1.481	1.484	1.468	1.388	1.361	1.407	103	101	82	82	86	> 5.00E-5	> 5.00E-5	> 5.00E-5
KM12	0.437	2.082	2.023	2.084	2.010	2.082	1.825	86	101	87	101	85	> 5.00E-5	> 5.00E-5	> 5.00E-5
DW-420	0.223	1.825	1.802	1.887	1.842	1.485	1.410	88	87	101	81	85	> 5.00E-5	> 5.00E-5	> 5.00E-5
CNS Cancer															
SF-288	0.234	1.248	1.267	1.286	1.227	1.173	0.828	102	104	88	82	84	> 5.00E-5	> 5.00E-5	> 5.00E-5
SF-285	0.548	1.934	1.917	1.788	1.750	1.580	0.888	89	88	87	74	10	1.20E-5	> 5.00E-5	> 5.00E-5
SF-439	0.744	1.823	1.808	1.708	1.715	1.629	1.075	99	89	80	82	21	2.40E-5	> 5.00E-5	> 5.00E-5
SH-918	0.468	1.357	1.485	1.333	1.448	1.383	0.913	105	87	109	103	50	> 5.00E-5	> 5.00E-5	> 5.00E-5
SH-975	0.883	1.239	1.358	1.245	1.322	1.124	0.897	103	101	87	80	-24	8.85E-6	> 5.00E-5	> 5.00E-5
U251	0.318	1.480	1.482	1.523	1.520	1.520	0.877	88	103	103	101	48	4.83E-5	> 5.00E-5	> 5.00E-5
Melanoma															
LDX 8401	0.252	1.747	1.819	1.772	1.862	1.721	1.227	105	102	108	88	72	> 5.00E-5	> 5.00E-5	> 5.00E-5
MALME-3M	0.539	1.441	1.158	1.139	1.215	1.124	0.898	103	100	112	87	76	> 5.00E-5	> 5.00E-5	> 5.00E-5
M14	0.335	1.421	1.431	1.384	1.418	1.380	1.228	101	87	100	84	82	> 5.00E-5	> 5.00E-5	> 5.00E-5
SK-MEL-2	0.824	1.859	1.838	1.816	1.885	1.721	1.261	108	85	101	85	38	2.60E-5	> 5.00E-5	> 5.00E-5
SK-MEL-2B	0.402	1.288	1.318	1.287	1.335	1.200	1.215	108	102	108	86	84	> 5.00E-5	> 5.00E-5	> 5.00E-5
SK-MEL-3	0.443	1.870	1.908	1.811	1.858	1.629	1.510	103	86	89	87	75	> 5.00E-5	> 5.00E-5	> 5.00E-5
UACC-287	0.374	1.225	1.405	1.222	1.440	1.311	1.232	113	99	119	88	84	> 5.00E-5	> 5.00E-5	> 5.00E-5
UACC-62	0.880	2.235	2.282	2.225	2.229	2.127	1.182	102	89	105	83	33	2.80E-5	> 5.00E-5	> 5.00E-5
Ovarian Cancer															
KROV1	0.347	0.840	0.937	0.902	0.880	0.768	0.484	120	112	108	85	28	2.02E-5	> 5.00E-5	> 5.00E-5
OVCAR-3	0.324	0.422	1.491	1.408	1.358	1.428	1.175	108	88	83	100	72	> 5.00E-5	> 5.00E-5	> 5.00E-5
OVCAR-4	0.433	1.070	1.077	1.014	1.048	1.023	0.820	101	81	98	83	77	> 5.00E-5	> 5.00E-5	> 5.00E-5
OVCAR-5	0.503	1.582	1.571	1.555	1.531	1.548	1.306	99	87	85	87	74	> 5.00E-5	> 5.00E-5	> 5.00E-5
OVCAR-8	0.200	0.808	0.821	0.834	0.818	0.758	0.808	102	105	102	82	87	> 5.00E-5	> 5.00E-5	> 5.00E-5
OV-3	0.451	0.825	0.851	0.803	1.005	0.951	0.574	103	110	114	103	25	2.42E-5	> 5.00E-5	> 5.00E-5
Renal Cancer															
786-O	0.447	2.000	2.010	1.850	1.851	1.838	1.204	101	87	87	80	48	4.05E-5	> 5.00E-5	> 5.00E-5
A498	1.032	1.759	1.879	1.771	1.772	1.721	1.431	82	102	102	85	58	> 5.00E-5	> 5.00E-5	> 5.00E-5
ACHN	0.247	1.120	1.085	1.107	1.125	1.080	0.888	96	88	100	85	81	> 5.00E-5	> 5.00E-5	> 5.00E-5
CAKI-1	0.574	1.207	1.339	1.251	1.359	1.208	0.818	109	106	107	100	33	2.78E-5	> 5.00E-5	> 5.00E-5
RCF 303	0.852	0.896	0.821	0.941	0.918	0.878	0.486	112	122	111	81	-28	2.90E-6	> 5.00E-5	> 5.00E-5
SN12C	0.414	1.187	1.248	1.344	1.210	1.244	1.029	108	120	103	107	80	> 5.00E-5	> 5.00E-5	> 5.00E-5
TK-10	0.847	1.828	1.822	1.878	1.897	1.584	1.058	88	104	108	85	41	3.41E-5	> 5.00E-5	> 5.00E-5
VO-31	0.598	1.402	1.480	1.417	1.334	1.320	1.235	110	102	82	80	79	> 5.00E-5	> 5.00E-5	> 5.00E-5
Prostate Cancer															
PC3	0.284	1.121	1.178	1.170	1.125	1.073	0.885	107	108	102	84	73	> 5.00E-5	> 5.00E-5	> 5.00E-5
DU-145	0.150	0.575	0.582	0.588	0.529	0.502	0.400	102	102	89	83	59	> 5.00E-5	> 5.00E-5	> 5.00E-5
Breast Cancer															
MCF7	0.285	1.442	1.428	1.451	1.480	1.467	1.218	89	101	103	102	81	> 5.00E-5	> 5.00E-5	> 5.00E-5
MDA-MB-RES	0.428	1.425	1.388	1.371	1.436	1.368	1.189	86	85	101	98	74	> 5.00E-5	> 5.00E-5	> 5.00E-5
MDA-MB-ZR75.1ATCC	0.390	0.998	0.991	1.026	1.019	0.947	0.897	89	102	104	82	38	2.79E-5	> 5.00E-5	> 5.00E-5
HS 578T	0.308	0.881	0.810	0.828	0.861	0.728	0.441	85	89	98	89	13	1.08E-5	> 5.00E-5	> 5.00E-5
MDA-MB-435	0.425	1.741	1.817	1.894	1.588	1.611	1.548	85	86	88	86	86	> 5.00E-5	> 5.00E-5	> 5.00E-5
BT-20	0.500	1.001	1.017	1.011	0.891	0.883	0.530	103	102	80	77	18	1.42E-5	> 5.00E-5	> 5.00E-5
T-47D	0.348	0.834	0.864	0.821	0.885	0.808	0.708	108	87	110	84	74	> 5.00E-5	> 5.00E-5	> 5.00E-5

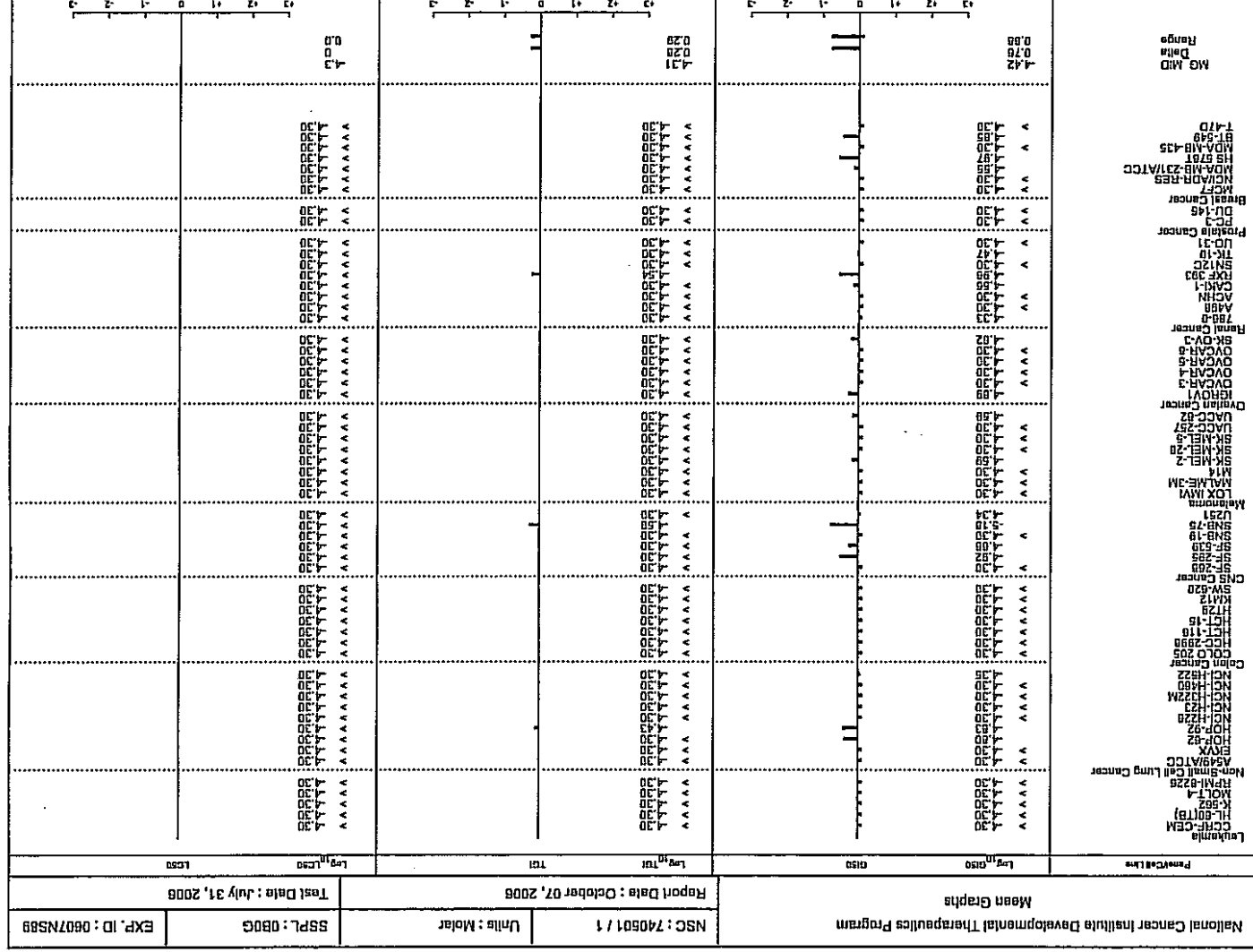
National Cancer Institute Developmental Therapeutics Program Dose Response Curves	NSC : 740501 / 1	SSPL : 080G	EXP. ID : 0607NS09
	Report Date : October 07, 2006	Test Date : July 31, 2006	



Ortalama Grafikleri

Ortalama grafikleri, seçilen bir cevap parametresiyle ilgili olarak, her bir hücre dizisi veya her bir kanser türü için verileri anlaşılır hale getirir (**Çizelge 5**). Farklı parametreler karşılaştırıldığı zaman aynı hücre dizisine karşı aynı bileşikler için belli selektivite modelinde farklılıklar görülebilir. Ortalama grafikleri, temel cevap parametreleri olan GI50, TGI ve LC50 değerlerinin her birindeki ortalama grafikleri gösterir. Sağa doğru uzanan koyu çizgiler, test bileşiğine hücre dizisinin duyarlılığını gösterir. Sola doğru uzanan koyu çizgiler ise ortalama daha az duyarlılığı ifade eder. Eğer belirli ilaç ve hücre dizisi için interpolasyonla istenen cevap parametresini belirlemek mümkün olmazsa, bu koyu çizginin uzunluğu ya test edilen en yüksek konsantrasyonu (cevap parametresi logaritmasının önüne bir > işareti konur) ya da test edilen en düşük konsantrasyonu (cevap parametresi logaritmasının önüne bir < işareti konur), hem > hem de < limitindeki değerlerin ortalama grafiği için kullanılan ortalamasından hesaplanırlar. Bu nedenle ortalama grafiğinde kullanılan ortalamalar, GI50'nin gerçek ortalaması olamaz. Bu nedenle bu değer MG_MID (ortalama grafiğin orta noktası) olarak belirtilir. Log₁₀ GI50 ve **Çizelge 6**'da verilmiştir.

Çizelge 5. Ortalama Grafikleri



Çizelge 6. Log₁₀ GI50 Değerleri

Bışk.	L	NSCLC	CC	CNSC	M	OC	RC	PC	BC	MG MID
A ₅	-4.00	-4.91	-4.00	-4.00	-4.00	-4.00	-4.00	-4.00	-4.00	-4.02
A ₈	-4.00	-4.89	-4.00	-4.00	-4.00	-4.00	-4.00	-4.00	-4.00	-4.02
B ₅	-5.48	-4.39	-4.00	-4.57	-4.00	-4.00	-4.31	-4.00	-4.51	-4.08
B ₇	-4.00	-4.00	-4.04	-4.00	-4.00	-4.00	-4.00	-4.00	-4.00	-4.00
B ₈	-4.30	-4.83	-4.30	-5.18	-4.59	-4.69	-4.96	-4.30	-4.97	-4.42
C	-5.48	-5.17	-5.11	-5.12	-5.08	-5.18	-4.99	-4.49	-4.79	-5.09
D	-6.39	-6.20	-6.14	-6.18	-6.08	-6.45	-6.17	-6.41	-6.05	-6.20

C: Melfalan, D: *cis*-Diaminodikloroplatin

Test metoduna göre elde edilen değerler, yüzde elli inhibisyon sağlayan konsantrasyonun logaritmasıdır. Maddelerin teste tabi tutulan konsantrasyonları 10⁻⁴ ile 10⁻⁸ arasındadır. Buna göre -4'den daha büyük değerler bileşiğin etkisiz olduğunu göstermektedir. Buna göre, standart bileşiklerimiz olan Melfalan ve *cis*-Diaminodikloroplatinin MG_MID değerlerinin sırasıyla -5.09 ve -6.20 olduğu göz önüne alınırsa, bileşikler için kabul edilebilir sınıra çok yakın etki değerleri verdikleri söylenebilir. Ancak, bu değerler, daha önce yapılan çalışmalarda elde edilen etki değerlerine göre daha düşük seviyede olduğu görülmektedir (Demirayak ve ark., 2002a; Demirayak ve Kayagil, 2005). Buna rağmen, Bileşik B8, -4.42'lik bir MG_MID değeriyle dikkat çekmektedir.

SONUÇ ve ÖNERİLER

Daha önceki bir çalışmamızda sentezlenerek antikanser etkileri değerlendirilen 6,8-diarilimidazo[1,2-a]pirazin türevlerinin, standart maddeler olan Melfalan ve *cis*-Diaminodikloroplatinin etki değerlerine yakın ve hatta bazı bileşikler için daha yüksek etki değerleri verdiği saptanmıştır (Demirayak ve Kayagil, 2005). Bu çalışmadaki incelenen bileşiklerden 4-klorofenil grubu taşıyan türevler dikkat çekmiştir. 4-Klorofenil grubunun, imidazopirazin halka sisteminin sekizinci konumunda olduğu türevlerin, en yüksek etki değerini verdiği görülmüştür. Tersine, bu grup, halkanın altıncı konumuna bağlı olan türevlerin daha düşük etki değerlerine sahip olduğu saptanmıştır. Bu gözlemler ışığında, bu çalışmada, sentezi yapılacak bileşiklerin planlaması yapılırken, 4-klorofenil grubunun altıncı konumuna getirilmemesine dikkat edilmiştir. Bileşiklerimizin etki düzeyinin beklenenden daha düşük olmasının nedeninin, molekülün büyüklüğünden kaynaklandığını düşündürmektedir. Bir diğer çalışmada, imidazopirazin türeşi olarak ele alınan pirazinobenzimidazollerin de oldukça yüksek antikanser etki verdikleri saptanmıştır. Bu bileşiklerde, imidazol kalıntısı yerine benzimidazol kalıntısı yer almıştır (Demirayak ve ark., 2002a).

Bu gözlemler, bundan sonra, konu ile ilgili yapılacak çalışmalarda sentezinin yapılması planlanan bileşikler hakkında önemli bilgiler vermiştir. Bundan sonra yapılacak çalışmalarda, imidazopirazin halka sisteminin ikinci ve / veya üçüncü konumlarında küçük gruplar yerleştirilerek antikanser etkilerinin değerlendirilmesi yapılacaktır. Ayrıca, yukarıda etkiye katkısı tartışılan 4-klorofenil grubundaki kloro grubu yerine, diğer halojenlerden floro ve bromo gruplarının getirilmesi de denenecektir.

KAYNAKLAR

Abignente, E., Arena, F., De Caprariis, P., Nuzzetti, R., Marmo, E., Lampa, E., Rosatti, F., Ottavo, R., Research on heterocyclic compounds. X. imidazo[1,2-a]pyrazine derivatives, *Farmaco*, 36, 61-80 (1981).

Abignente, E., Arena, F., De Caprariis, P., Patscot, R., Research on heterocyclic compounds. VXI. 2-methylimidazo[1,2-a]pyrazine-3-carboxylic acids, *Eur. J. Med. Chem.*, 20, 79-85 (1985).

Abignente, E., Decaprariis, P., Patscot, R., Sacchi, A., Research on heterocyclic compounds. XX. synthesis of trifluoromethyl derivatives of fused imidazole systems, *J. Heterocyclic Chem.*, 23, 1031-1034 (1986).

Abignente, E., De Caprariis, P., Rimoli, M.G., Research on heterocyclic compounds, XXIX. synthesis and antiinflammatory activity of imidazo[1,2-a]pyrazine derivatives, *Farmaco, Ed. Sci.*, 45, 919-930 (1992).

Abignente, E., De Caprariis, P., Rimoli, M.G., Avallone, L., Gomez-Paloma, L., Rossi, F., Amico M.D., Calderaro, V., Parrillo, C., Research on heterocyclic compounds. XXXI. synthesis and antiinflammatory activity of 2-arylimidazo[1,2-a]pyrazine-3-carboxylic acids, *Eur. J. Med. Chem.*, 28, 337-346 (1993).

Adam, R., Marvel, C.S., Benzoin, *Org.Syn.Coll.Vol.*, 1, 94-95 (1941).

Adamczyk, M., Akireddy, S.R., Johnson, D.D., Mattingly, P.G., Pan, Y., Reddy, R.E., Synthesis of 3,7-dihydroimidazo[1,2-*b*]pyrazine-3-ones and their chemiluminescent properties, *Tetrahedron*, 59, 8129-8142 (2003).

Ajmera, S., Bapat, A.R., Danenberg, K., Danenberg, P.V., Synthesis and biological activity of 5-fluoro-2',3'-dideoxy-3'-fluorouridine and its 5'-phosphate, *J. Med. Chem.*, 27, 11-14 (1984).

Alajarin, R., Jordan, P., Vaquero, J.J., Alvarez-Builla, J., Synthesis of unsymmetrically substituted 1,4-dihydropyridines and analogous calcium antagonists by microwave heating, *Synthesis*, 389-391 (1995).

Alican, F., Kanser, Afa Matbaacılık, İstanbul, 1-88, 1993.

Almansa, C., De Arriba, A.F., Cavalcanti, F.L., Gomez, L.A., Miralles, A., Merlos, M., Garcia-Rafanell, J., Forn, J., Synthesis and SAR of a new series of COX-2-selective inhibitors: pyrazolo[1,5-a]pyrimidines, *J. Med. Chem.*, 44, 350-361 (2001).

Ames, M.M., Sanders, M.E., Tiede, W.S., Role of N-methylpentamethylmelamine in the metabolic activation of hexamethylmelamine, *Cancer Res.*, 43, 500-504 (1983).

- Anderson, L.L., Collins, G.J., Ojima, Y., Sullivan, R.D., A study of the distribution of methotrexate in human tissues and tumors, *Cancer Res.*, 30, 1344-1348 (1970).
- Antonini, I., Cristalli, G., Franchetti, P., Grifantini, M., Martelli, S., Lupidi, G., Riva, F., Adenosine deaminase inhibitors synthesis of deaza analogues of erythro-9-(2-hydroxy-3-nonyl)adenine, *J. Med. Chem.*, 27, 274-278 (1984).
- Armstrong, R.D., Lewis, M., Stern, S.G., Cadman, E.C., Acute effect of 5-fluorouracil on cytoplasmic and nuclear dihydrofolate reductase messenger RNA metabolism, *J. Biol. Chem.*, 261, 7366-7370 (1986).
- Arrault, A., Dubuisson, M., Gharbi, S., Marchand, C., Verbeuren, T., Rupin, A., Cordi, A., Bouskela, E., Rees, J.F., Marchand-Brynaert, J., Protective effect of imidazolopyrazinone antioxidants on ischemia/reperfusion injury, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 13, 653-656 (2003).
- Bakthavatchalam, R., Wilde, R.G., Gilligan, P.J., Preparation of imidazo[1,2-a]pyrazines for the treatment of neurological disorders, WO 02 06,286, Ref., C.A., 136, 134786w (2002).
- Balcı, M., Nucleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi, Metu Press, Ankara, 93-140, 2000.
- Baldwin, J.J., Lumma, W.C., Imidazoazines and imidazodiazines, *Ger. Offen.* 2,820,938. (2000).
- Barlin, G.B., Brown, D.J., Kadunc, Z., Petric, A., Stanovnik, B., Tisler, M., Imidazo[1,2-a]pyridazines and an imidazo[1,2-a]pyrazine from pyridazin- and pyrazin-amines, *Aust. J. Chem.*, 36, 1215-1220 (1983).
- Barlin, G.B., Davies, L.P., Ireland, S.J., Ngu, M.M.L., Zhang, J., Imidazo[1,2-b]pyridazines. XII* syntheses and central nervous system activities of some substituted imidazo[1,2-b]pyridazines and related imidazo[1,2-a]pyridines, imidazo[1,2-a]pyrimidines and imidazo[1,2-a]pyrazines, *Aust. J. Chem.*, 45, 877-888 (1992).
- Barraclough, P., Smith, S., Iyer, R., Nobbs, M.S., Aryl derivatives of heterobicyclic compounds, EP 166,609 (1986).
- Barraclough, P., Black, J.W., Cambridge, D., Gerskowitsch, V.P., Giles, H., Glen, R.C., Hull, R.A.D., Iyer, R., King, W.R., Synthesis and pharmacological properties of BW315C and other inotropic 2-arylimidazo[1,2-a]pyrazines, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 3, 509-514 (1993).
- Bastiaansen, L.A.M., Godefroi, E.F., 2-Aroylimidazoles; a simple one-step synthesis, *Synthesis*, 675-676 (1978).

- Başaran, N., *Tibbi Genetik, Bilim Teknik Yayınevi*, 1-120, 1994.
- Blackburn, C., Guan, B., Fleming, P., Shiosaki, K., Tsai, S., Paralel synthesis of 3-aminoimidazo[1,2-a]pyridines and pyrazines by a new three-component condensation, *Tetrahedron Lett.*, 39, 3635-3638 (1998).
- Blackwell, H.E., Out of the oil bath and into the oven-microwave-assisted combinatorial chemistry heats up, *Org. Biomol. Chem.*, 1, 1251-1255 (2003).
- Bonnet, P.A., Michel, A., Laurent, F., Sablayrolles, C., Rechencq, E., Mani, J.C., Boucard, M., Chapat, J.P., Synthesis and antibronchospastic activity of 8-alkoxy- and 8-(alkylamino)imidazo[1,2-a]pyrazines, *J. Med. Chem.*, 35, 3353-3358 (1992).
- Bose, A.K., Manhas, M.S., Ghosh, M., Shah, M., Raju, V.S., Bari, S.S., Newaz, S.N., Banik, B.K., Chaudhary, A.G., Barakat, K.J., Microwave-induced organic reaction enhancement chemistry. 2. simplified techniques, *J. Org. Chem.*, 56, 6968-6970 (1991).
- Boyd, M.R., Status of the NCI preclinical antitumor drug discovery screen, *Principles and Practice of Oncology*, 3, 2-7 (1989).
- Brewer, H.B., Comstock, J.P., Aronow, L., Effects of nitrogen mustard on protein and nucleic acid and synthesis in mouse fibroblasts growing in vitro, *Biochem. Pharmacol.*, 8, 281-285 (1961).
- Bristol, J.A., Puchalski, C., Lovey, R.G., Imidazo[1,2-a]pyridines and pyrazines and pharmaceutical compositions containing them, EP 68.378 (1983).
- Canca, M.Ş., İnsan ve Kanser, Sivas Kanser Savaş Derneği Yayınları No:2, Sivas, 1-20, 1981.
- Cawper, R.N., Davidson, L.H., α -Bromoacetophenone, *Org. Syn. Coll. Vol.*, 2, 480-482 (1943).
- Chen, M., Yuan, G., Yang, S., A new and facile method for synthesis of azawittig reagents under microwave irradiation, *Synth. Commun.*, 30, 1287-1294 (2000).
- Christie, N.T., Drake, S., Meyn, R.E., Nelson, J.A., 6-Thioguanine-induced DNA damage as a determinant of cytotoxicity in cultured chinese hamster ovary cells, *Cancer Res.*, 44, 3665-3671 (1984).
- Clarke, H.T., Dreger, E.E., Benzil, *Org.Syn.Coll.Vol.*, 1, 87-89 (1941).
- Clercq, E., Descamps, J., Balzarini, J., Giziewicz, J., Barr, P.J., Robins, M.J., Nucleic acid related compounds 40. synthesis and biological activities of 5-alkynyluracil nucleosides, *J. Med. Chem.*, 26, 661-666 (1983).

Clerici, A., Porta, O., Reductive coupling of benzoyl cyanide and carbonyl compounds by aqueous Ti(III) ions. A new convenient and selective Access to the less atable mixed benzoin, *J. Org. Chem.*, 58, 2889-2893 (1993).

Connors, T.A., Cox, P.J., Farmer, P.B., Foster, A.B., Jarman, M., Some studies of the active intermediates formed in the microsomal metabolism of cyclophosphamide and isophosphamide, *Biochem. Pharmacol.*, 23, 115-129 (1974).

Contour-Galcerà, M.O., Poitout, L., Moinet, C., Morgan, B., Gordon, T., Roubert, P., Thurieau, C., Synthesis of imidazopyrazines as ligands for the human somatostatin receptor subtype 5, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 11, 741-745 (2001).

Cortijo, J., Villagrasa, V., Navarrete, C., Sanz, C., Berto, L., Michel, A., Bonnet, P.A., Morcillo, E.J., Effects of SCA40 on human isolated bronchus and human polymorphonuclear leukocytes: comparison with rolipram, SKF94120 and levromakalim, *Br. J. Pharmacol.*, 119, 99-106 (1996).

Da Camara, E.S., Figueroa-Villar, J.D., De Aguiar, A.P., Preparation of 1-indanones with conventional heating versus microwaves, *Synth. Commun.*, 32, 3193-3198 (2002).

Danenberg, P.V., Shea, L.C., Danenberg, K., Effect of 5-fluorouracil substitution on the self-splicing activity of tetrahymena ribosomal RNA, *Cancer Res.*, 50, 1757-1763 (1990).

Delgado, J.N., Remers, W.A., Witson And Gisvold's Textbook Of Organic Medicinal And Pharmaceutical Chemistry, 9th Ed., Lippincott, J. B., 313-358, 1991.

Demirayak, Ş., Abu Mohsen, U., Güven, K., A facile synthesis of 2-aryl-4,5-di(2-thienyl)imidazoles under microwave irradiation and their antimicrobial activities, *Boll. Chim. Farmac.*, 141, 443-446 (2002b).

Demirayak, Ş., Abu Mohsen, U., Karaburun, A.Ç., Synthesis and anticancer and anti-HIV testing of some pyrazino[1,2-a]benzimidazole derivatives, *Eur. J. Med. Chem.*, 37, 255-260 (2002a).

Demirayak, Ş., Güven, K., Synthesis of some pyrido- and pyrazino-benzimidazole derivatives and their antifungal activity, *Pharmazie* 50, 527-529 (1995).

Demirayak, Ş., Kayagil, İ., Synthesis of some 6,8-diarylimidazo[1,2-a]pyrazine derivatives by using either reflux or microwave irradiation method and investigation of their anticancer activities, *J. Heterocyclic Chem.*, 42, 319-325 (2005).

Denny, W.A., Rewcastle, G.W., Baguley, B.C., Potential antitumor agents 59. structure-activity relationships for 2-phenylbenzimidazole-4-carboxamides, a new class of 'minimal' DNA-intercalating agents which may not via topoisomerase II, *J. Med. Chem.*, 33, 814-819 (1990).

Depompei, M.F., Paudler, W.W., The synthesis and some chemical and spectroscopic properties of imidazo[1,2-a]pyrazine, *J. Heterocyclic Chem.*, 12, 861-864 (1975).

Deshayes, S., Liagre, M., Loupy, A., Luche, J.L., Petit, A., Microwave activation in phase transfer catalysis, *Tetrahedron*, 55, 10851-10870 (1999).

Dora, E.K., Dash, B., Panda, C.S., New synthesis of 5-phenyl(methyl)-2,3,8-trisubstituted-imidazo[1,2-d]-s-triazines, *J. Indian Chem. Soc.*, 65, 784-786, (1988).

Elslager, E.F., Johnson, J.L., Werbel, L.M., Folate antagonists 20. synthesis and antitumor and antimalarial properties of trimetrexate and related 6-[(phenylamino)methyl]-2,4-quinazolinediamines, *J. Med. Chem.*, 26, 1753-1760 (1983).

Ergenç, N., Gürsoy, A., Ateş, Ö., İlaçların Tanınması ve Kantitatif Tayini, İstanbul Üniversitesi Yayınları, 4.Baskı, İstanbul, 208-349, 1989.

Eyicken, E. Van der, Kappe, C.O., Microwave-Assisted Synthesis of Heterocycles, Springer-Verlag. Inc., Berlin, 1-304, 2006.

Eynde, J.J.V., Labuche, N., Haverbeke, Y.V., Microwave-mediated domino reactions in dry medium. preparation of dihydropyridinones and pyridinones structurally related to hantzsch esters, *Synth. Commun.*, 27, 3683-3690 (1997).

Foye, W.O., Cancer Chemotherapeutic Agents, American Chemical Society, Washington DC, 1-212, 1995.

Foye, W.O., Lemke, T.L., Williams, D.A., Principles Of Medicinal Chemistry, 4th Ed., Williams And Wilkins, London, 822-845, 1995.

Franco, L.H., Palermo, J.A., Synthesis of 2-(pyrimidin-4yl)indoles, *Chem. Pharm. Bull.*, 51, 975-977 (2003).

Gedye, R., Smith, F., Westaway, K., Ali, H., Baldisera, L., Laberge, L., Rousell, J., The use of microwave ovens for rapid organic synthesis, *Tetrahedron Lett.*, 27, 279-282 (1986).

Gedye, R.N., Smith, F.E., Westaway, K.C., The rapid synthesis of organic compounds in microwave ovens, *Can. J. Chem.*, 66, 17-26 (1988).

Gewirtz, D.A., Does bulk damage to DNA explain the cytostatic and cytotoxic effects of topoisomerase II inhibitors?, *Biochem. Pharmacol.*, 42, 2253-2258 (1991).

Giardina, G., Grugni, M., Colle, R., Azacyclic derivatives (fused pyrazines) and their use as kappa receptor agonists, WO 95 21,843.

Giguere, R.J., Bray, T.L., Duncan, S.M., Majetich, G., Application of commercial microwave ovens to organic synthesis, *Tetrahedron Lett.*, 27, 4645-4948 (1986).

Goodacre, S.C., Hallet, D.J., Street, L.J., Preparation of imidazopyrazines as GABA_a receptor ligands, WO 02 10,170, Ref., C.A., 136, 151184r (2002).

Gordon, T.D., Morgan, B.A., Preparation of amino acid heterobicyclic amide derivatives as farnesyl transferase inhibitors, WO 97 30,053.

Grimmett, M.R., Advances in imidazole chemistry, *Adv. Heterocyclic Chem.*, 12, 103-183 (1970).

Grimmett, M.R., *Imidazole and Benzimidazole Synthesis*, Academic Press, London, 3-165, 1997.

Gueiffier, A., Blache, Y., Viols, H., Chapat, J.P., Pyrrolization processes of vinyl substituted imidazo[1,2-a]pyridine, pyrimidine and 1,8-naphthyridine, *J. Heterocyclic Chem.*, 29, 691-697 (1992).

Guerret, P., Jacquier, R., Maury, G., An investigation of the minimal structural conditions for the dimroth-type rearrangement in the polyazaindolizine series, *J. Heterocyclic Chem.*, 8, 643-650 (1971).

Guyton, A.C., *Fizyoloji Cilt 1*, 5. Baskısından Çevrilmiş 1. Baskı, Güven Yayınları, Ankara, 43-63, 1977.

Hansch, C., Hathaway, B.A., Guo, Z., Selassie, C.D., Dietrich, S.W., Blaney, J.M., Langridge, R., Volaz, K.W., Kaufman, B.T., Crystallography quantitative structure-activity relationships and molecular graphics in a comparative analysis of the inhibition of dihydrofolate reductase from chicken liver and lactobacillus casei by 4,6-diamino-1,2-dihydro-2,2-dimethyl-1-(substituted-phenyl)-s-triazines, *J. Med. Chem.*, 27, 129-143 (1984).

Hartman, G.D., Hartman, R.D., Synthesis and reactions of 5,6-dichloro-3-nitropyrazinamine, *J. Heterocyclic Chem.*, 20, 1089-1091 (1983).

Hartz, R.A., Gilligan, P.J., Nanda, K.K., Tebben, A.J., Fitzgerald, L.W., Miller, K., Synthesis and evaluation of imidazo[1,5-a]pyrazines as corticotropin releasing hormone receptor ligands, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 12, 291-294 (2002).

Heider, J., Austel, V., Hael, N., Noll, K., Bomhard, A., Van Meel, J., Diederer, W., Condensed imidazoles and their therapeutic use, Ger. Offen. DE 3,446,812 (1977).

Hodges, J.C., Remers, W.A., Synthesis and antineoplastic activity of mitosene analogues of the mitomycins, J. Med. Chem., 24, 1184-1191 (1981).

Hodgson, H.H., Rosenberg, W., The influence of substituents on the benzoin reaction, J. Chem. Soc., 14-18 (1930).

Hori, K., Cormier, M.J., Structure and synthesis of a luciferin active in the bioluminescent systems of the sea pansy (*renilla*) and certain other bioluminescent coelenterates, Chemiluminescence Biolumin., Pap. Int. Conf., (Eng), 361-368 (1972).

http-1 Türk Kanser Araştırma ve Savaş Kurumu, <http://www.turkcancer.org.tr>.

a. Hastane İstatistikleri Yıllığı (1993), Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı, Ankara, 1994.

b. Fırat, D., Hayran, M., Cancer Statistics in Turkey and in The World (1990-1992), Türk Kanser Araştırma ve Savaş Kurumu, Ankara, 1995.

c. Kanser Bildirimlerinin Değerlendirilmesi (1991-1992), T.C. Sağlık Bakanlığı Kanser Savaş Daire Başkanlığı, Ankara, 1994.

Hynes, J.B., Yang, Y.C.S., McGill, J.E., Harmon, S.J., Washtien, W.L., Improved synthesis and antitumor evaluation of 5,8-dideazaisofolic acid and closely related analogues, J. Med. Chem., 27, 232-235 (1984).

Iyengar, I.S., Jau Line, H., Cheng, L., Remers, W.A., Development of new mitomycin C and porfiromycin analogues, J. Med. Chem., 24, 975-981 (1981).

Joerg, S.B., Gerhard, G., Hartmann, S., Kurt, K., Georg, R., Richard, R., Christian, S., Wolfgang, S., Substituted imidazo[1,2-a]pyridines and-pyrazines useful as ulcer inhibitors, drugs containing them, and processes for their preparation, EP 290,003 (1989)

Kaminski, J.J., Hilbert, J.M., Pramanik, B.N. Solomon, D.M., Conn, D.J., Rizvi, R.K., Elliott, A.J., Guzik, H., Lovey, R.G., Domalski, M.S., Wong, S.C., Puchalski, C., Gold, E.H., Long, J.F., Chiu, P.J.S., Mcphail, A.T., Antiulcer agents. 2. gastric antisecretory, cytoprotective, and metabolic properties of substituted imidazo[1,2-a]pyridines and analogues, J. Med. Chem., 30, 2031-2046 (1987).

Kaminski, J.J., Puchalski, C., Solomon, D.M., Rizvi, R.K., Conn, D.J., Elliott, A.J., Lovey, R.G., Guzik, H., Chiu, P.J.S., Long, J.F., Mcphail, A.T., Antiulcer agents. 4. conformational considerations and the antiulcer activity of substituted imidazo[1,2-a]pyridines and related analogues, J. Med. Chem., 32, 1686-1700 (1989).

Kayaalp, O., Rasyonel Tedavi Yöntünden Farmakoloji Ders Kitabı, 10. Baskı, Hacettepe-Taş yayınevi, Ankara, Cilt I, 372-407 (2000).

Kappe, C.O., Stadler, A., *Microwaves in Organic and Medicinal Chemistry, Methods and Principles in Medicinal Chemistry*, Vol. 25, Wiley VCH, 107-290 (2005).

Kidwai, M., Venkataramanan, R., Dave, B., potassium carbonate, a support for the green synthesis of azoles and diazines, *J. Heterocyclic Chem.*, 39, 1045-1047 (2002).

Kingston, H.M., Haswell, S.J., *Microwave-Enhanced Chemistry, Fundamentals, Sample Preparation and Applications*, Am. Chem. Soc., Washington, 3-50 (1997).

Kishan, M.R., Srinivas, N., Kulkarni, S.J., Raghavan, K.V., Fischer cyclization over molecular sieves in presence of microwave irradiation, *Indian J. Chem. Sec. B.*, 41, 1075-1077 (2002).

Kufe, D.W., Scotte, P., Fram, R., Major, P., Biologic effect of 5-fluoro-2'-deoxyuridine incorporation in 11210 deoxyribonucleic acid, *Biochem. Pharmacol.*, 32, 1337-1340 (1983).

Laurent, F., Michel, A., Bonnet, P.A., Chapat, J.P., Boucard, M., Evaluation of the relaxant effects of SCA40, a novel charybdotoxin-sensitive potassium channel opener, in guinea-pig isolated trachealis, *Br. J. Pharmacol.*, 108, 622-626 (1993).

Lawley, P.D., Brookes, P., Interstrand cross-linking of DNA by difunctional alkylating agents, *J. Mol. Biol.*, 25, 143-160 (1967).

Lin, T.S., Mancini, W.R., Synthesis and antineoplastic activity of 3'-azido and 3'-amino analogues of pyrimidine deoxyribonucleoside, *J. Med. Chem.*, 26, 544-548 (1983).

Lin, T.S., Gao, Y.S., Mancini, W.R., Synthesis and biological activity of various 3'-azido and 3'-amino analogues of 5-substituted pyrimidine deoxyribonucleoside, *J. Med. Chem.*, 26, 1691-1696 (1983).

Ling, Y.H., Nelson, J.A., Cheng, Y.C., Anderson, R.S., Beattie, K.L., 2'-Deoxy-6-thiyoguanosine-5'-triphosphate as a substrate for purified human DNA polymerases and calf thymus terminal deoxynucleotidyl transferase in vitro, *Mol. Pharmacol.*, 40, 508-514 (1991).

Lombardino, J.G., Wiseman, E.H., Preparation and antiinflammatory activity of some nonacidic trisubstituted imidazoles, *J. Med. Chem.*, 17, 1182-1188 (1974).

Lumma, W.C., Springer, J.P., Novel condensation of 2,3-epoxybutanal with 2-aminopyridine and 2-aminopyrazine. synthesis and stability of 3-(1-hydroxyethyl)imidazo[1,2-a]azines, *J. Org. Chem.*, 46, 3735-3736 (1981).

Lumma, W.C., Randall, W.C., Cresson, E.L., Huff, J.R., Hartman, R.D., Lyon, T.F., Piperazinyimidazo[1,2-a]pyrazines with selective affinity for in vitro α -adrenergic receptor subtypes, *J. Med. Chem.*, 26, 357-363 (1983).

Maccoss, M., Meurer, L.C., Hoogsteen, K., Springer, J.P., Koo, G., Peterson, L.B., Tolman, R.L., Synthesis and biological evaluation of nucleosides containing 8-aminoimidazo[1,2-a]pyrazine as an isosteric replacement for adenine [1], *J. Heterocyclic Chem.*, 30, 1213-1220 (1993).

Maliepaard, M., Mol, N.J., Tomasz, M., Gargiulo, D., Janssen, L.H.M., Duynhoven, J.P.M., Velzen, E.J.J., Verboom, W., Reinhoudt, D.N., Mitosene-DNA adduct. characterization of two major DNA monoadducts formed by 1,10-bis(acetoxy)-7-methoxymitosene upon reductive activation, *Biochemistry*, 36, 9211-9220 (1997).

March, J., *Advanced Organic Chemistry, Reactions, Mechanisms and Structure*, 3. Ed., John Wiley and Sons, New York, 869-860 (1985).

Matherly, L.H., Barlowe, C.K., Goldman, I.D., Antifolate polyglutamylation and competitive drug displacement at dihydrofolate reductase as important elements in leucovorin rescue in H1210 cells, *Cancer Res.*, 46, 588-593 (1986).

Mccapra, F., Roth, M., Cyclization of a dehydropeptide derivative. model for cypridina luciferin biosynthesis, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 15, 894-895 (1972) (1972).

Meurer, L.C., Tolman, L., Chapin, E.W., Seperstein, R., Vicario, P.P., Zrada, M.M., Maccoss, M., Synthesis and hypoglycemic activity of substituted 8-(1-piperazinyl)imidazo[1,2-a]pyrazines, *J. Med. Chem.*, 35, 3845-3857 (1992).

Michael, D., Mingos, P., Baghurst, D.R., Applications of microwave dielectric heating effects to synthetic problems in chemistry, *Chem. Soc. Rev.*, 20, 1-47 (1991).

Michel, A., Laurent, F., Bompard, J., Hadj-Kaddour, K., Chapat, J.P., Boucard Bonnet, P.A., Cardiovascular effects of SCA40, a novel potassium channel opener, in rats, *Br. J. Pharmacol.*, 110, 1031-1036 (1993).

Miyake, A., Yoshimura, Y., Preparation of antibacterial 7-(5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyrazin-7-yl)-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxylate derivatives, JP 01 47,785 (1989).

Miyake, A., Yoshimura, Y., Preparation of (tetrahydroimidazopyrazinyl)dihydroquinolines as antibacterial agents, JP 01,203,383 (1990)

- Mizuno, N.S., Zakis, B., Decker, R.W., Binding of daunomycin to DNA and the inhibition of RNA and DNA synthesis, *Cancer Res.*, 35, 1542-1546 (1975).
- Mojtahedi, M.M., Saidi, M.R., Shirzi, J.S., Bolourchian, M., Microwave promoted efficient synthesis of substituted uracils and thiouracils under solvent-free conditions, *Synth, Commun.*, 32, 851-855 (2002).
- Momparler, R.L., Karon, M., Siegel, S.E., Avila, F., Effect of adriamycin on dna, RNA and protein synthesis in cell-free systems and intact cells, *Cancer Res.*, 36, 2891-2895 (1976).
- Montgomery, J.A., James, R., Mccaleb, G.S., Kirk, M.C., Johnston, T.P., Decomposition of N-(2-chloroethyl)-N-nitrosoureas in aqueous media, *J. Med. Chem.*, 18, 568 (1975).
- Muler-Schweinitzer, E., Fozard, J.R., SCA 40: studies of the relaxant effects on cryopreserved human airway and vascular smooth muscle, *Br. J. Pharmacol.*, 120, 1241-1248 (1997).
- Nair, M.G., Otis, E.B., Kisliuk, R.L., Gaumont, Y., Folate analogues 20. synthesis and antifolate activity of 1',2',3',4',5',6'-hexahydrohomofolic acid, *J. Med. Chem.*, 26, 135-140 (1983a).
- Nair, M.G., Salter, O.C., Kisliuk, R.L., Gaumont, Y., North, G., Folate analogues 22. synthesis and biological evaluation of two analogues of dihydrofolic acid possessing a 7,8-dihydro-8-oxapterin ring system, *J. Med. Chem.*, 26, 1164-1168 (1983b).
- Naline, E., Cui, Y.Y., Michel, A., Bonnet, P.A., Bakdach, H., Advenier, C., Effects of SCA40 on human bronchi and on guinea pig main bronchi in vitro. comparison with cromakalim, *Fundam, Clin. Pharmacol.*, 10, 368-378 (1996).
- Naylor, M.A., Swann, E. Everett, S.A., Jaffar, M., Nolan, J., Indolequinone antitumor agents: reductive activation and elimination from (5-methoxy-1-methyl-4,7-dioxindol-3-yl)methyl derivatives and hypoxia-selective cytotoxicity in vitro, *J. Med. Chem.*, 41, 2720-2731 (1998).
- Nelson, V. El Khadem, H.S., Synthesis and antitumor activity of 7- and 9-(6'-deoxy- α -l-talofuranosyl)hypoxanthine and 9-(6'-deoxy- α -l-talofuranosyl)-6-thiopurine, *J. Med. Chem.*, 26, 1527-1530 (1983).
- Novelli, A., Action of fomamide on aryl acylouins. Formation of diarilglyoxalines and tetraarylpyrazines, *Ann. Aoc. Quim. Argentina*, 27, 161-168 (1939) *C.A.* 34, (1660).
- Orlemans, E.O.M., Verboom, W., Scheltinga, M.W., Reinhoudt, D.N., Lelieveld, P., Fiebig, H.H., Winterhalter, B.R., Double, J.A., Bibby, M.C., Synthesis mechanism of action and biological evaluation of mitosenes, *J. Med. Chem.*, 32, 1612-620 (1989).

Parkanyi, C., Abdelhamid, A.O., Cheng, J.C.S., Shawali, A.S., Convenient synthesis of fused heterocycles from α -ketohydroximoyl chlorides and heterocyclic amines, *J. Heterocyclic Chem.*, 21, 1029-1032 (1984).

Paul, S., Gupta, M., Gupta, R., Microwave-induced solvent-free synthesis of 2-arylbenzothiazoles using p-TsOH, *Synth. Commun.*, 32, 3541-3547 (2002).

Perchard, C., Novan, A., Far-infrared spectra and hydrogen-bond frequencies of imidazole, *J. Chem. Phys.*, 48, 3079-3084 (1968).

Pocock, T.M., Laurent, F., Isaac, L.M., Chiu, P., Elliott, K.R.F., Foster, R.W., Michel, A., Bonnet, P.A., Small, R.C., Effects of SCA40 on bovine trachealis muscle and on cyclic nucleotide phosphodiesterases, *Eur. J. Pharmacol.*, 334, 75-85 (1997).

Pratt, W.B., Ruddon, R.W., Ensminger, W.D., Maybaum, J., *The Anticancer Drugs*, 2nd Ed., Oxford Univ. Press, New York, 69-198 (1994).

Prevost, G., Lonchampt, M.O., Gordon, T., Preparation of disulfide cysteine-containing peptides for treating pathologies resulting from the formation of heterotrimeric g protein, WO 00 02,898 (2000).

Prevost, C., Coulomb, H., Lavergne, O., Lanco, C., Teng, B.P., Preparation of pharmaceutical compositions containing mikanolide, dihydromikanolide or an analog thereof combined with another anticancer agent for therapeutic use in cancer treatment, WO 02 96,348 (2003).

Purushothaman, E., Pillai, V.N.R., Photoreactions of 4,5-diarylimidazoles: singlet oxygenation and cyclodehydrogenation, *Indian J. Chem. Sect. B*, 28B, 290-293 (1989).

Reed, D.J., May, H.E., Boose, R.B., Gregory, K.M., Beilstein, M.A., 2-Chloroethanol formation as evidence for a 2-chloroethyl alkylating intermediate during chemical degradation of 1-(2-chloroethyl)-3-cyclohexyl-1-nitrosourea and 1-(2-chloroethyl)-3-(trans-4-methylcyclohexyl)-1-nitrosourea, *Cancer Res.*, 35, 568-576 (1975).

Rimoli, M.G., Avallone, L., De Caprariis, P., Luraschi, E., Abignente, E., Filippelli, W., Berrino, L., Rossi, F., Research on heterocyclic compounds. XXXVII. synthesis and antiinflammatory activity of methyl-substituted imidazo[1,2-a]pyrazine derivatives, *Eur. J. Med. Chem.*, 32, 195-203 (1997).

Rosowsky, A., Yu, C.S., Methotrexate analogues 18. enhancement of the antitumor effect of methotrexate and 3',5'-dichloromethotrexate by the use of lipid-soluble diesters, *J. Med. Chem.*, 26, 1448-1452 (1983).

Rosowsky, A., Forsh, R., Uren, J., Wick, M., Kumar, A.A., Freisheim, J.H., Methorexate analogues 20. replacement of glutamate by longer-chain amino diacides: effects on dihydrofolate reductase inhibition, cytotoxicity, and in vivo antitumor activity, *J. Med. Chem.*, 26, 1719-1724 (1983).

Ross, W., Rowe, T., Glisson, B., Yalowich, J., Liu, L., Role of topoisomerase II in mediating epipodophyllotoxin-induced DNA cleavage, *Cancer Res.*, 44, 5857-5860 (1984).

Rutty, C.H., Connors, T.A., In vitro studies with hexamethylmelamine, *Biochem. Pharmacol.*, 26, 2385-2391 (1977).

Sablaylorles, C., Cros, G.H., Milhavet, J.C., Recheng, E., Chapat, J.P., Boucard, M., Serrano, J.J., McNeill, J.H., Synthesis of imidazo[1,2-a]pyrazine derivatives with uterine-relaxing, antibronchospastic, and cardiac-stimulating properties, *J. Med. Chem.*, 27, 206-212 (1984).

Sablaylorles, C., Bonnet, P.A., Cros, G., Chapat, J.P., Boucard, M., 8-Alkylaminoimidazo[1,2-a]pyrazine derivatives, their preparation, and their application in therapy, WO 88 04,298, Ref., C.A., 109, 231072k (1988).

Schneller, S.W., May, J.L., Formycin analogs. 1. model studies in the preparation of an isomer of formycin and related derivatives (s-triazolo[4,3-a]pyrazines), *J. Heterocyclic Chem.*, 15, 987-992 (1978).

Silverstein, R.M., Webster, F.X., Spectrometric Identification of Organic Compounds, 6th Ed., John Wiley & Sons, New York, 144-216 (1998).

Skibo, E.B., Islam, I., Heileman, M.J., Schulz, W.G., Structure-activity studies of benzimidazol-based DNA-cleaving agents, *J. Med. Chem.*, 37, 78-92 (1994).

Skibo, E.B., Gordon, S., Bess, L., Boruah, R., Heileman, M.J., Studies of pyrrolo[1,2-a]benzimidazolequinone dt-diaphorase substrate activity, topoisomerase II inhibition activity and DNA reductive alkylation, *J. Med. Chem.*, 40, 1327-1339 (1997).

Sotelo, E., Mocado, R., Suarez, M., Loupy, A., De La Habana, C., Synthesis of polyfunctional pyridazine derivatives using a solvent-free microwave assisted method, *Synth. Commun.*, 27, 2419-2423 (1997).

Spitzer, W.A., Substituted imidazopyrimidines, imidazopyrazines and imidazotriazines, Ger. (East) DD 210,689 (1984)

Spitzer, W.A., Victor, F., Don Pollock, G., Hayes, J.S., Imidazo[1,2-a]pyrimidines and imidazo[1,2-a]pyrazines: the role of nitrogen position in inotropic activity, *J. Med. Chem.*, 31, 1590-1595 (1988).

Stetter, H., Ramsch, R.Y., Khulmann, H., Uber die preparative nutzung der thiazoliumsals katalysierten acyloin und benzoin bildung I. Herstellung von einfachen acyloinen und benzoinen, *Synthesis*, 733-735 (1976).

Struck, R.F., Kirk, M.C., Mellet, L.B., El Dareer, S., Hill, D.L., Urinary metabolites of the antitumor agent cyclophosphamide, *Mol. Pharmacol.*, 7, 519 (1971).

Sumi, S., Shoji, I., Toshio, G., Synthesis of cypridina luciferin and related compounds. IV. synthesis of 3,7-dihydroimidazo[1,2-a]pyrazin-3-ones, *Yakugaku Zasshi*, 90, 423-430 (1970). Ref., *C.A.*, 73, 45459e (1970a).

Sumi, S., Hisae, K., Shoji, I., Toshio, G., Synthesis of cypridina luciferin and related compounds. 6. synthesis of 3-hydroxyimidazo[1,2-a]pyridines, *Yakugaku Zasshi*, 90, 436-440 (1970).

Sumi, S., Hisae, K., Shoji, I., Toshio, G., Synthesis of cypridina luciferin and related compounds. 7. condensation of glyoxals with 2-aminopyridines or aminopyrazines, *Yakugaku Zasshi*, 90, 441-444 (1970).

Taylor, E.C., New pathways from pteridines design and synthesis of a new class of potent and selective antitumor agents, *J. Heterocyclic Chem.*, 27, 1-12 (1990).

Thurieu, C.A., Poitout, L.F., Galcera, M.O., Gordon, T.D., Morgan, B., Moinet, C.P., Preparation of imidazolyl derivatives as agonists or antagonists of somatostatin receptors, *WO 99 64,401* (2000).

Thurieu, C.A., Poitout, L.F., Galcera, M.O., Gordon, Td., Morgan, B.A., Moinet, C.P., Bigg, D., Preparation of imidazolyl derivatives as agonists or antagonists of somatostatin receptors, *WO 02 10,140* (2002).

Thurston, D.E., chemistry and pharmacology of anticancer drugs, *CRC Pres*, New York 37-125 (2007).

Tong, W.P., Ludlum, D.B., Crosslinking of DNA by busulfan formation of diguanyl derivatives, *Biochim. Biophys. Acta.*, 608, 174-186 (1980).

Toshio, G., Shoji, I., Sumi, S., Cypridina bioluminescence. IV. synthesis and chemiluminescence of 3,7-dihydroimidazo[1,2-a]pyrazin-3-one and its 2-methyl derivative, *Tetrahedron Lett.*, 36, 3873-3876 (1968).

Tu, S., Wei, Q., Ma, H., Shi, D., Gao, Y., Cui, G., The synthesis of novel substituted 2,5-dioxo-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydroquinolines without solvent under microwave irradiation, *Synth. Commun.*, 31, 2657-2661 (2001).

Varma, R.S., Solvent-free organic syntheses using supported reagents and microwave irradiation, *Green Chem.*, 43-55 (1999).

Varma, R.S., Kumar, D., Dahiya, R., Solide state oxidation of benzoin on alumina-supported copper(II)sulfate under microwave irradiation, *J. Chem. Research (S)* 324-324 (1998).

Visstica, D.T., Toel, J.N., Rabinovitz, M., Amino acid conferred protection against melphalan: interference with leucine protection of melphalan cytotoxicity by the basic amino acids in cultured murine I1210 leukemia cells, *Mol. Pharmacol.*, 14, 1136-1142 (1978).

Vitse, O., Laurent, F., Pocock, T.M., Benezech, V., Zanik, L., Elliott, K.R.F., Subra, G., Portet, K., Bompart, J., Chapat, J.P., Small, R.C., Michel, A., Bonnet, P.A., New imidazo[1,2-a]pyrazine derivatives with bronchodilatory and cyclic nucleotide phosphodiesterase inhibitory activities, *Bioorg. Med. Chem.*, 7, 1059-1065 (1999).

Vogel, A.I., *A Textbook of the Practical Organic Chemistry*, 3rd Ed., Logman Ltd., 714-715 (1974).

Wang, A.H.J., Ughetto, G., Quigley, G.J., Rich, A., Interactions between an anthracycline antibiotic and DNA: molecular structure of daunomycin complexed to d(CpGpTpApCpG) at 1.2- \AA resolution, *Biochemistry*, 26, 1152 (1987).

Waring, M., Variation of The Supercoils in Closed Circular DNA by Binding of Antibiotics and Drugs: Evidence for Molecular Models Involving Intercalation, *J. Mol. Biol.*, 54, 247-279 (1970).

Washtien, W.L., Santi, D.V., Assay of intracellular free and macromolecular-bound metabolites of 5-fluorodeoxyuridine and 5-fluorouracil, *Cancer Res.*, 39, 3397-3404 (1979).

Watanabe, K.A., Su, T.L., Kelin, R.S., Chu, C.K., Matsuda, A., Chun, M.W., Lopez, C., Fox, J.J., Nucleosides 123. synthesis of antiviral nucleosides: 5-substituted 1-(2-deoxy-2-halogeno- β -D-arabinofuranosyl)-cytosines and -uracils. some structure-activity relationships, *J. Med. Chem.*, 26, 152-156 (1983).

Watanabe, K.A., Su, T., Reichman, U., Greenberg, N., Lopez, C., Fox, J.J., Nucleosides 129. synthesis of antiviral nucleosides: 5-alkenyl-1-(2-deoxy-2-fluoro- β -D-arabino-furanosyl) uracils, *J. Med. Chem.*, 27, 91-94 (1984).

Werbel, L.M., Zamora, M.L., Synthesis of fused imidazo-heterocyclic systems, *J. Heterocyclic Chem.*, 2, 287-290 (1965).

Wolf, M.E., *Burger's Medicinal Chemistry Part II*, 4th Ed., John Wiley And Sons, New York, 2-45 (1979).

Wotring, L.L., Rotiroti, J.L., Thioguanine-induced s and g₂ blocks and their significance to the mechanism of cytotoxicity, *Cancer Res.*, 40, 1458-1462 (1980).

Wright, G.E., Gambino, J.J., Quantitative structure-activity relationships of 6-anilinouracils as inhibitors of bacillus subtilis DNA polymerase III, *J. Med. Chem.*, 27, 181-185 (1984).

Yoshida, C., Inaba, T., Tanaka, K., Takeno, T., Nagaki, H., Ota, K., Shimotori, T., Makino, S., Takano, S., Preparation of 2-vinylimidazole derivatives having antiinflammatory activity, JP63239274 (1988).

Yoshito, K., Sumi, S., Shoji, I., Toshio, G., Synthesis of cypridina luciferin and related compounds. III. synthesis of cypridina luciferin, *Yakugaku Zasshi*, 89, 1657-1660 (1969).

Zhou, J.F., Tu, S.J., Zhu, H.Q., Zhi, S.J., A facile one pot synthesis of pyrano[2,3-c]pyrazole derivatives under microwave irradiation, *Synth. Commun.*, 32, 3363-3366 (2002).

Zurbonsen, K., Michel, A., Vittet, D., Bonnet, P.A., Chevillard, C., Antiproliferative effects of imidazo[1,2-a]pyrazine derivatives on the dami cell line, *Biochem. Pharmacol.*, 54, 365-371 (1997a).

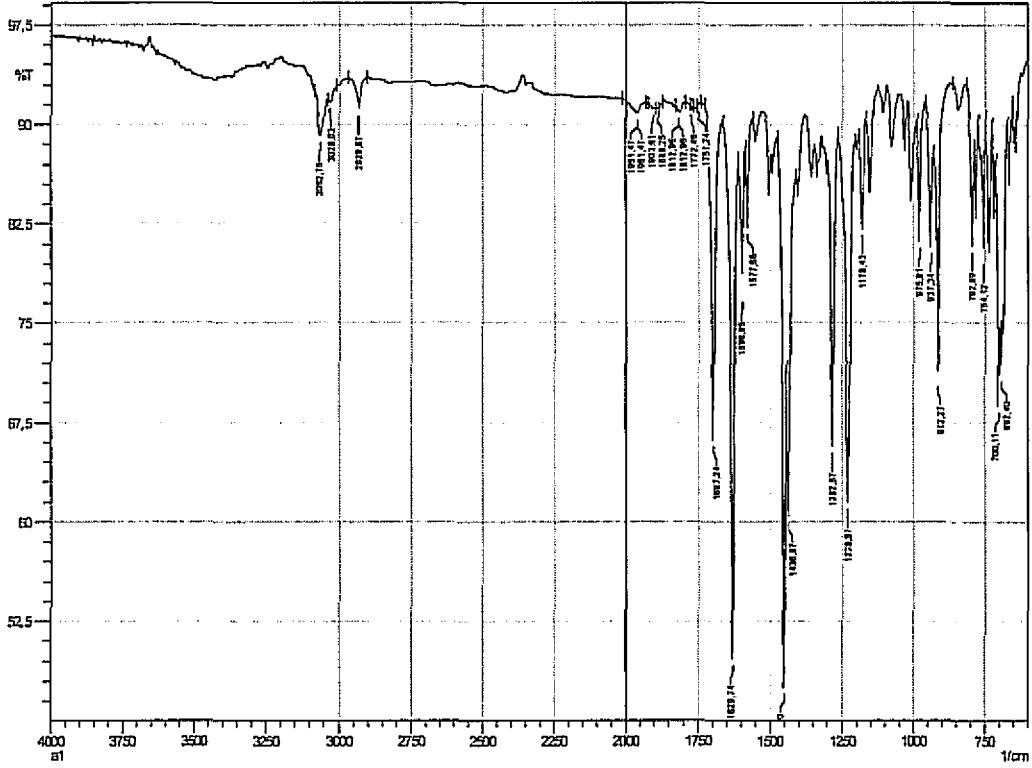
Zurbonsen, K., Michel, A., Bonnet, P.A., Gannoun-Zaki, L., Mathieu, M.N., Chevillard, C., Apoptotic effects of imidazo[1,2-a]pyrazine derivatives in the human dami cell line, *Eur. J. Pharmacol.*, 320, 215-221 (1997b).

Zurbonsen, K., Michel, A., Bonnet, P.A., Mathieu, M.N., Chevillard, C., Antiproliferative, Differentiating and apoptotic effects elicited by imidazo[1,2-a]pyrazine derivatives, *Gen. Pharmac.*, 32, 135-141 (1999).

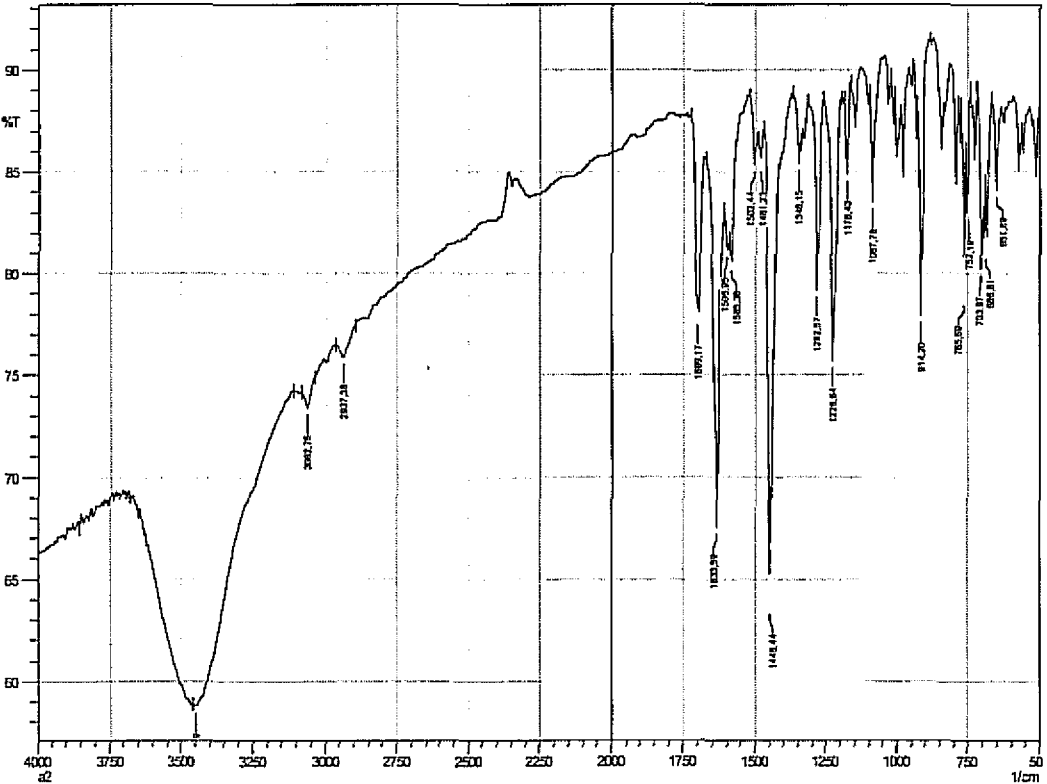
EKLER

Ek.1 IR Spektrumları

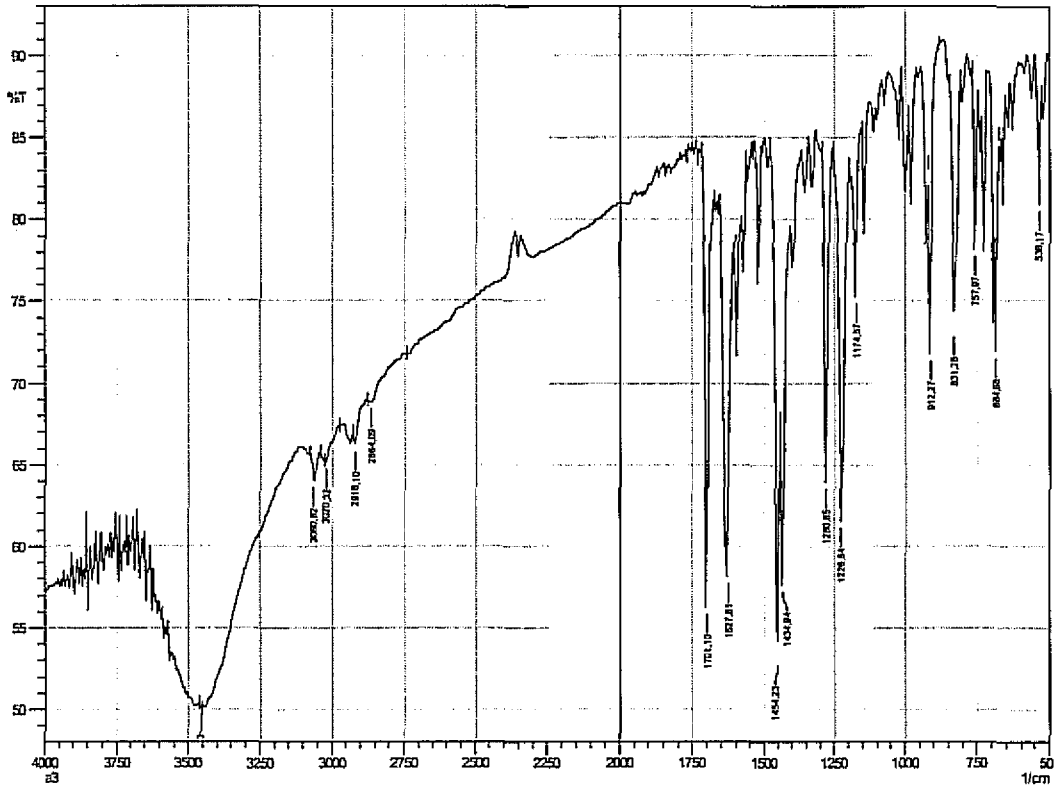
Ek.1.1 Bileşik A₁'e ait IR Spektrumu



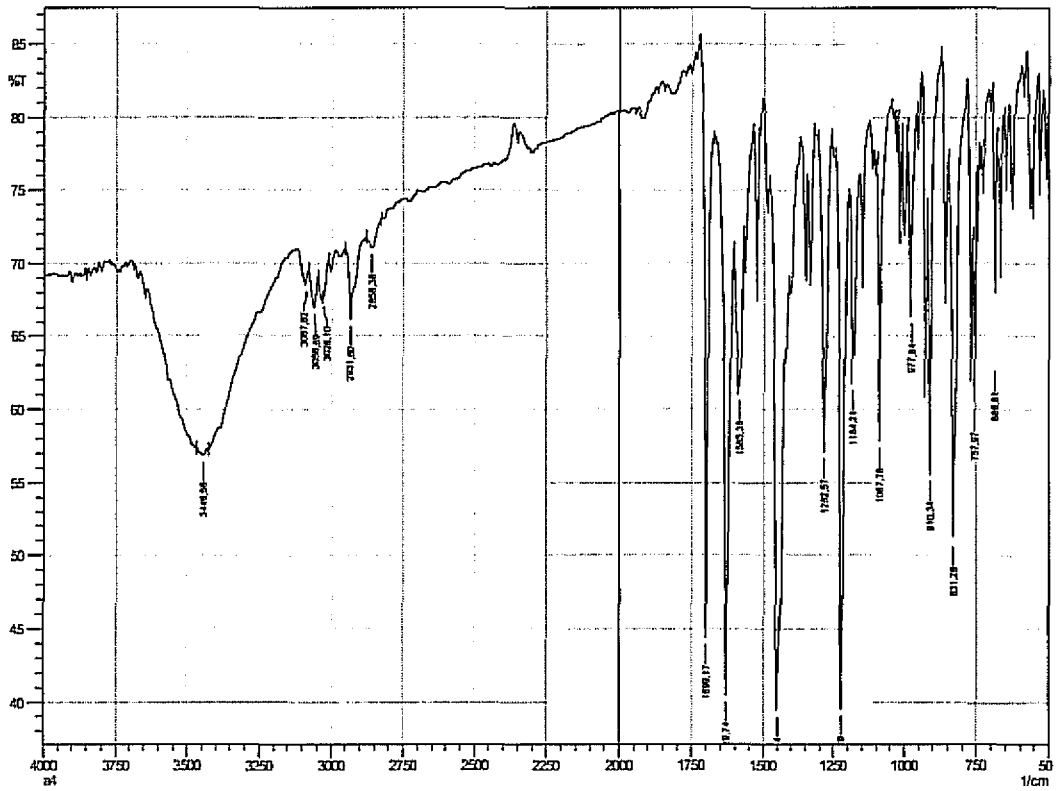
Ek.1.2 Bileşik A₂'ye ait IR Spektrumu



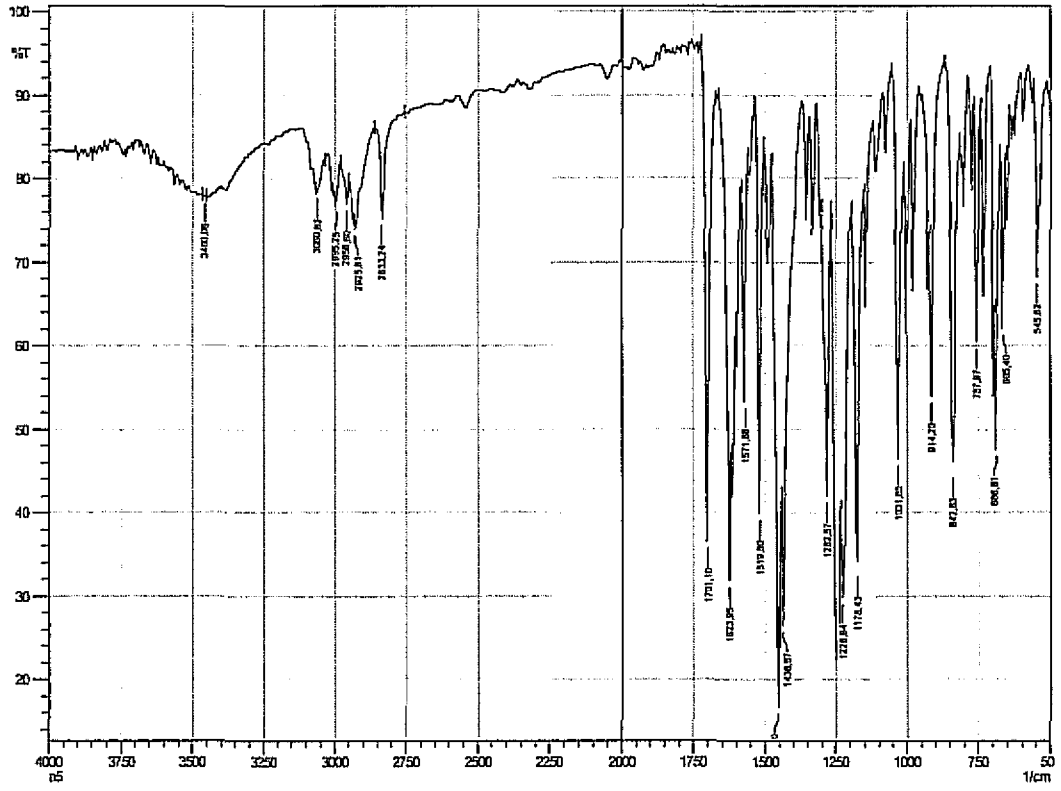
Ek.1.3 Bileşik A₃'e ait IR Spektrumu



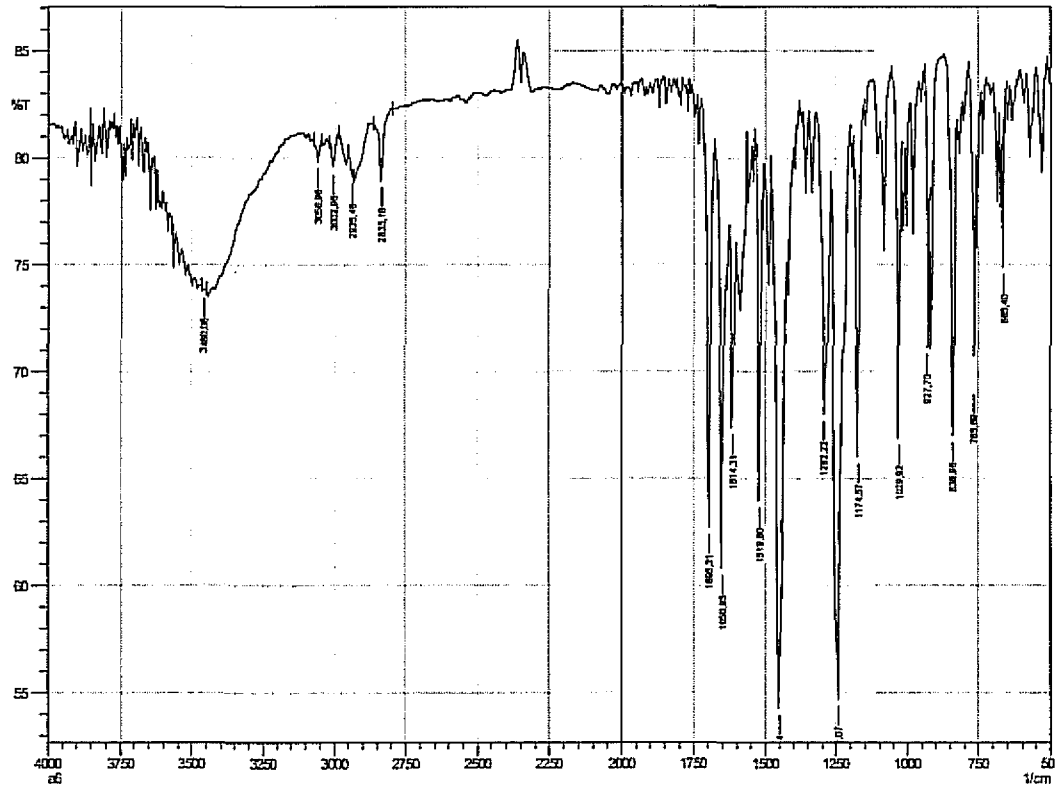
Ek.1.4 Bileşik A₄'e ait IR Spektrumu



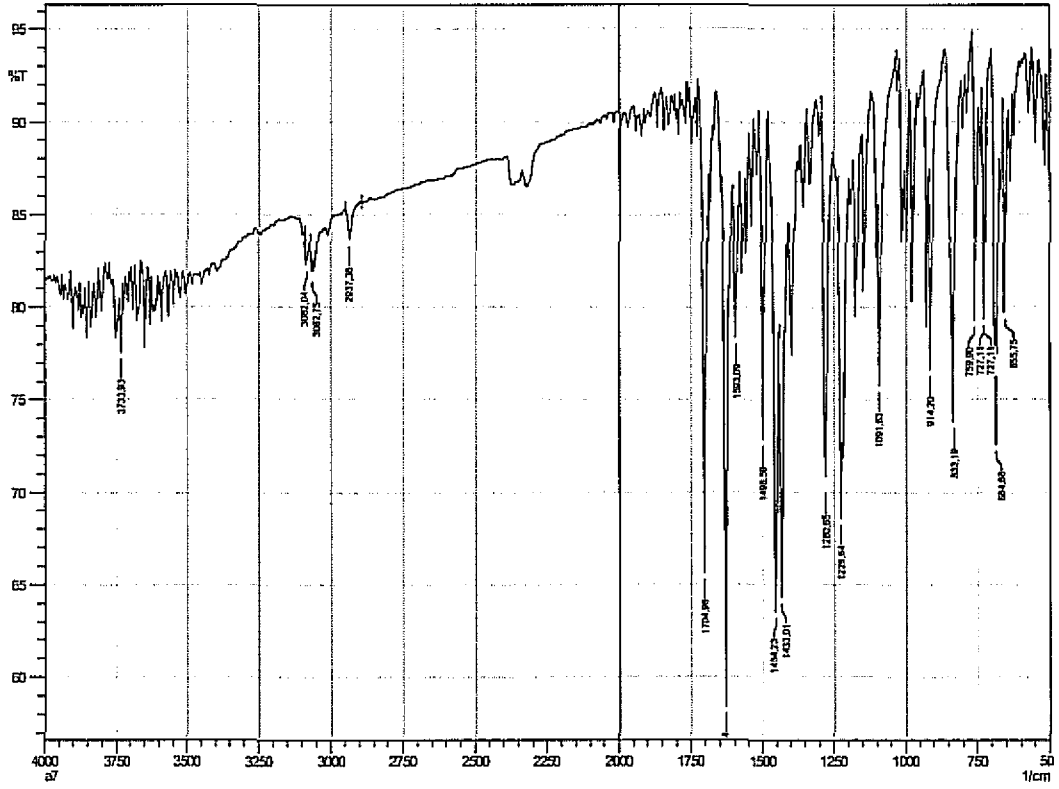
Ek.1.5 Bileşik A₅'e ait IR Spektrumu



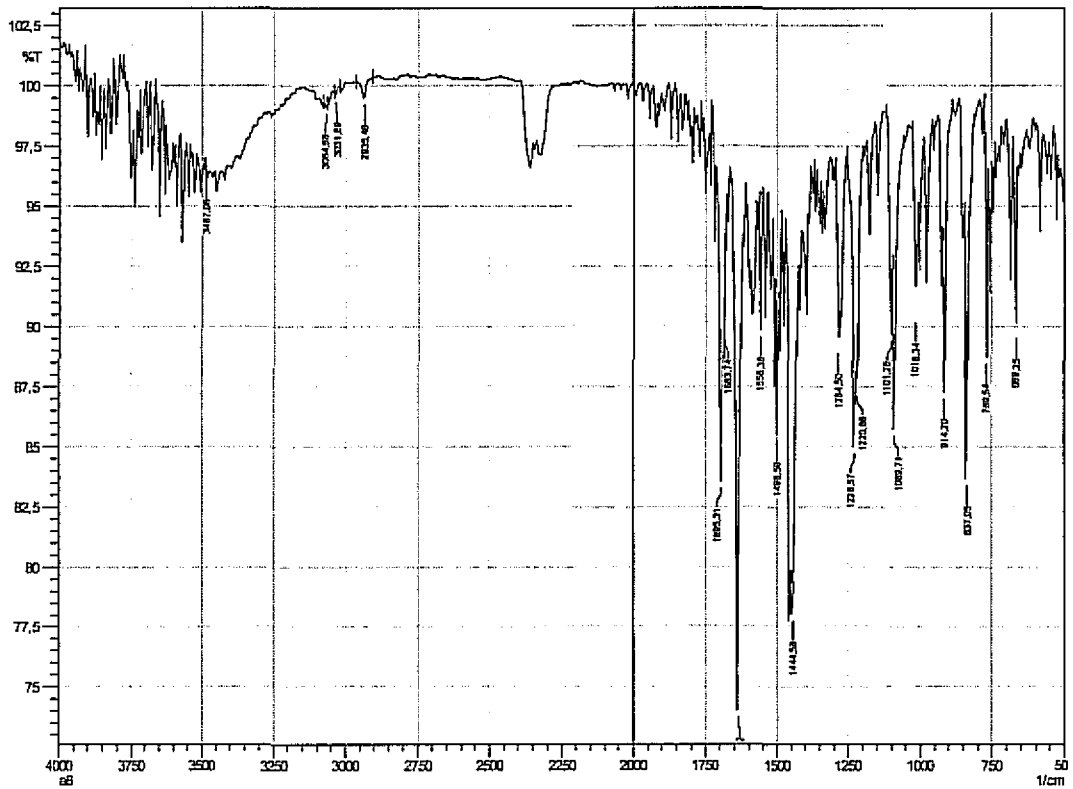
Ek.1.6 Bileşik A₆'ya ait IR Spektrumu



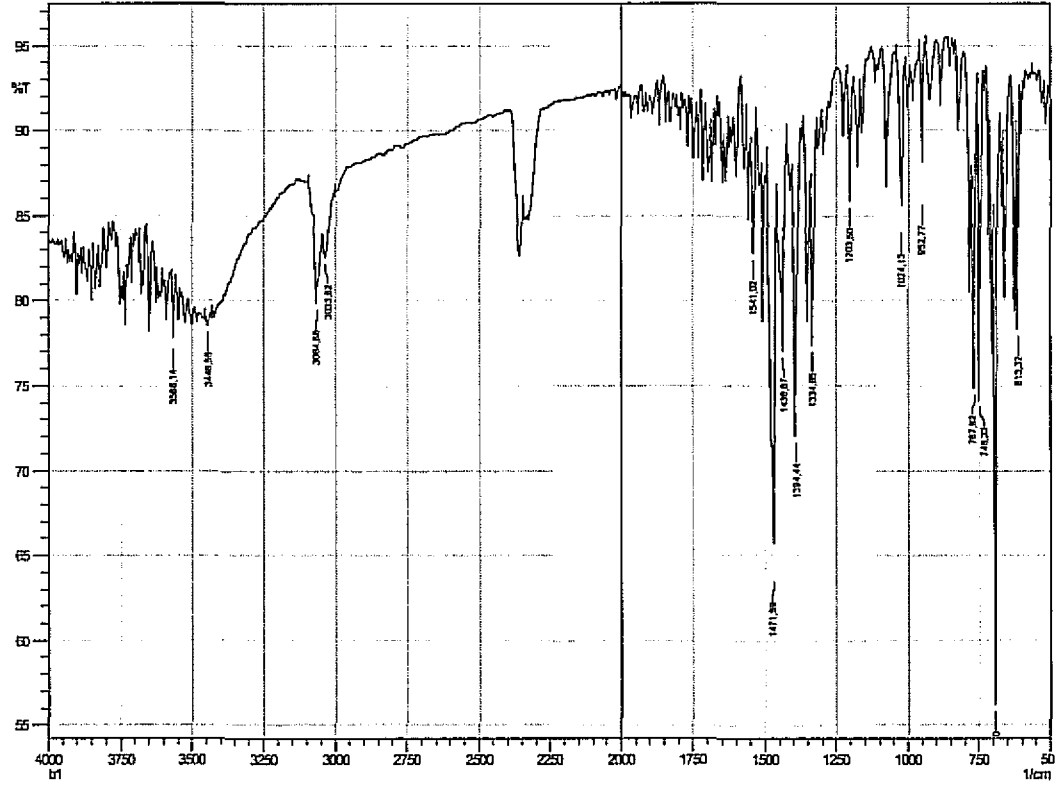
Ek.1.7 Bileşik A₇'ye ait IR Spektrumu



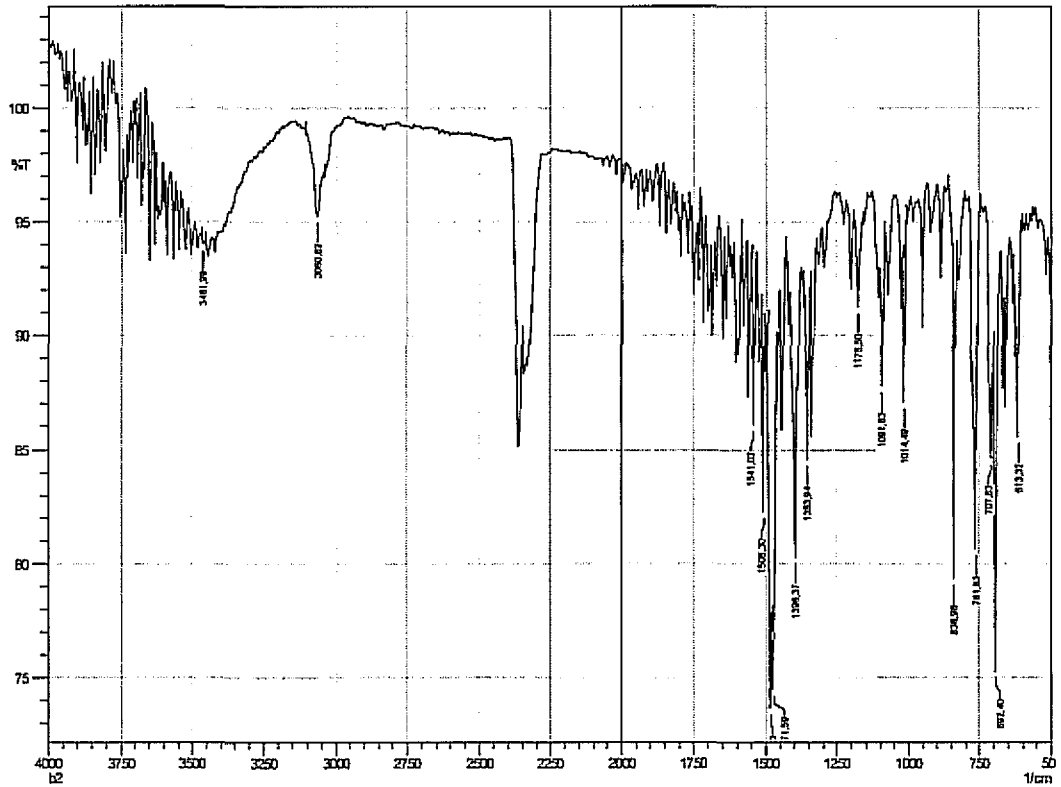
Ek.1.8 Bileşik A₈'e ait IR Spektrumu



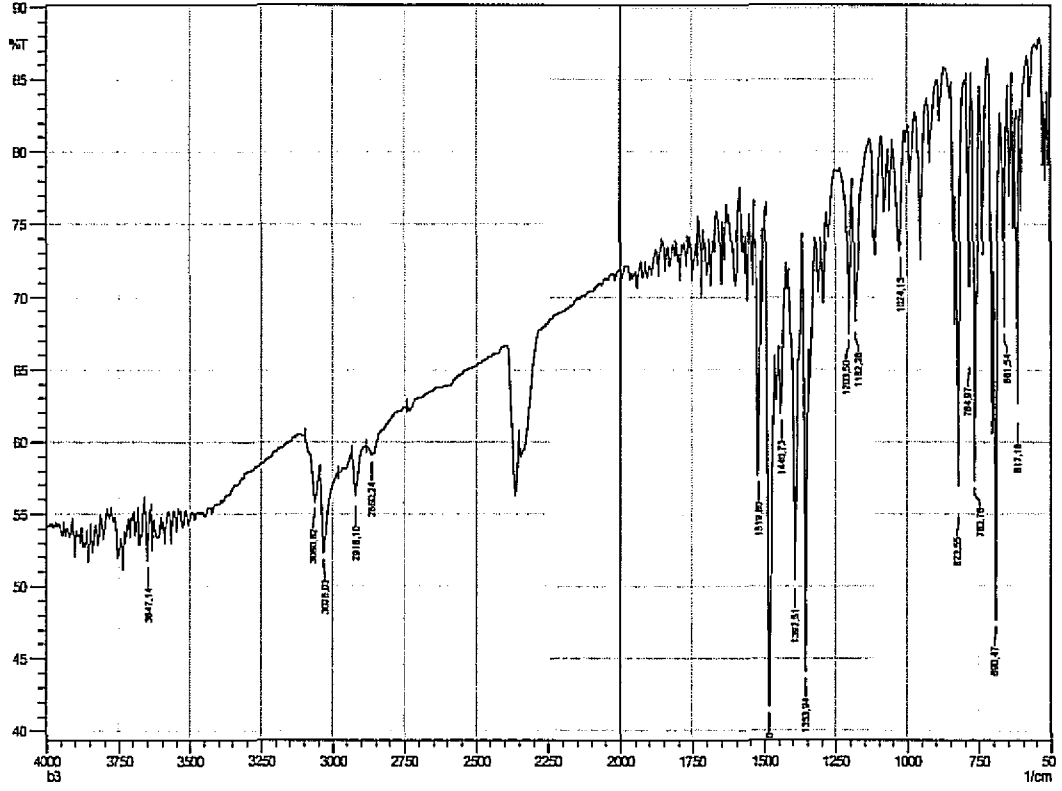
Ek.1.9 Bileşik B₁'e ait IR Spektrumu



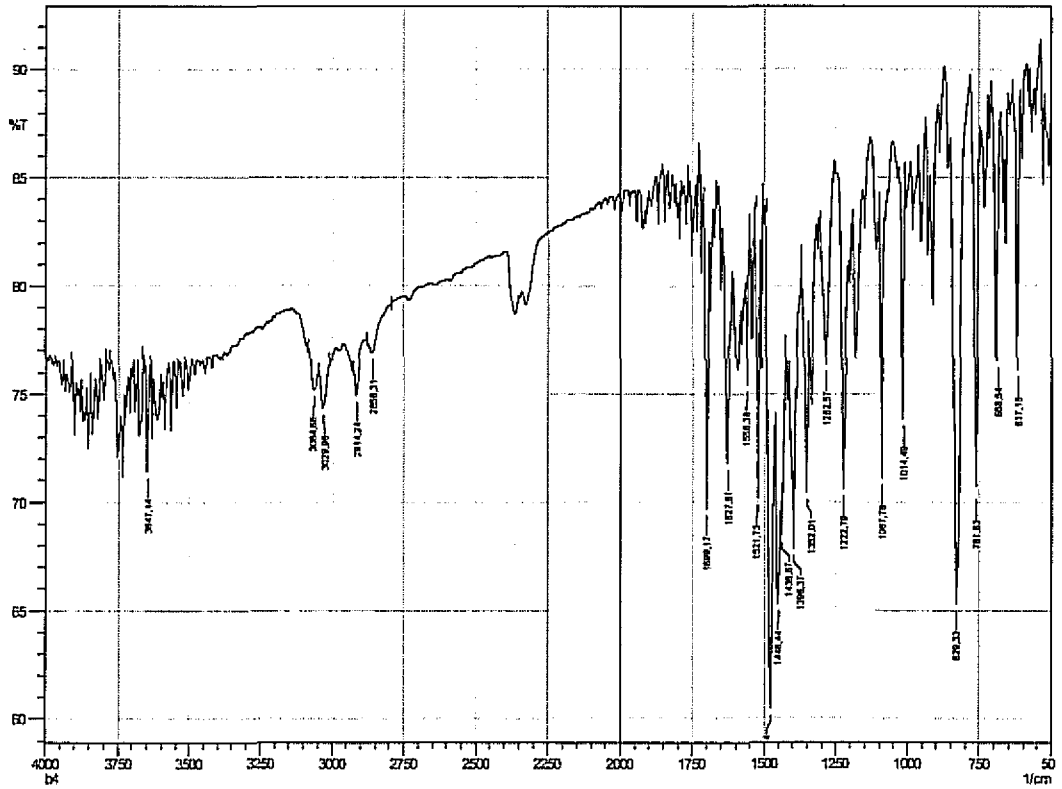
Ek.1.10 Bileşik B₂'ye ait IR Spektrumu



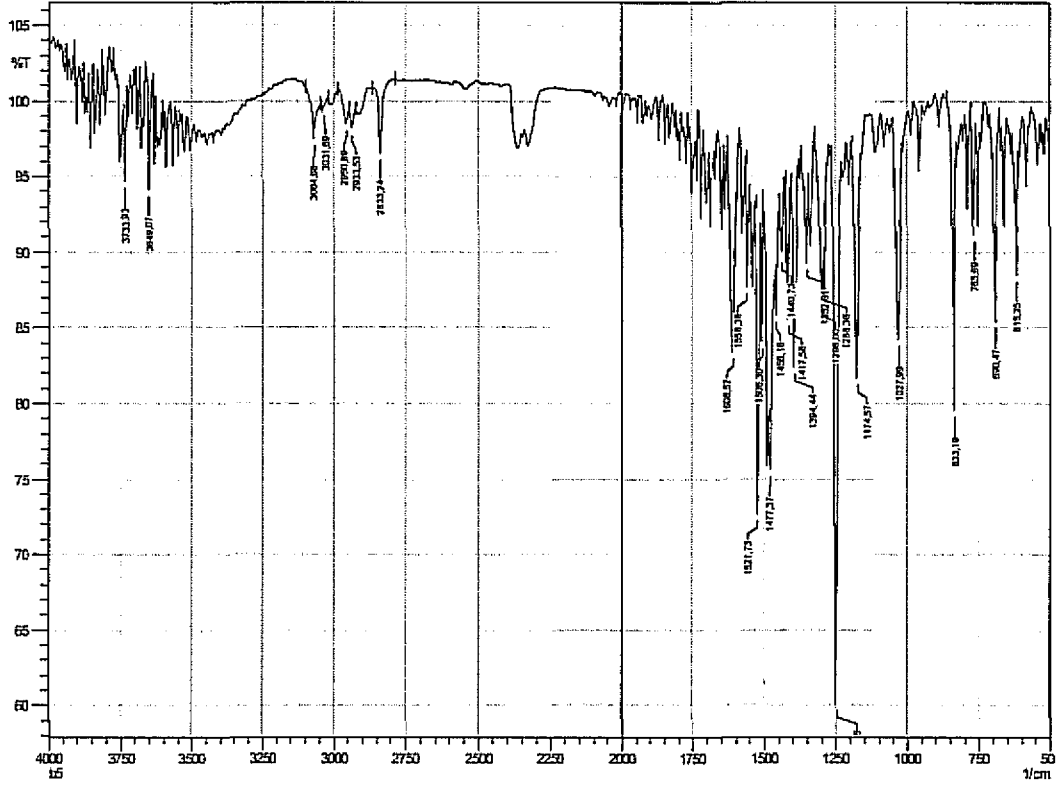
Ek.1.11 Bileşik B₃'e ait IR Spektrumu



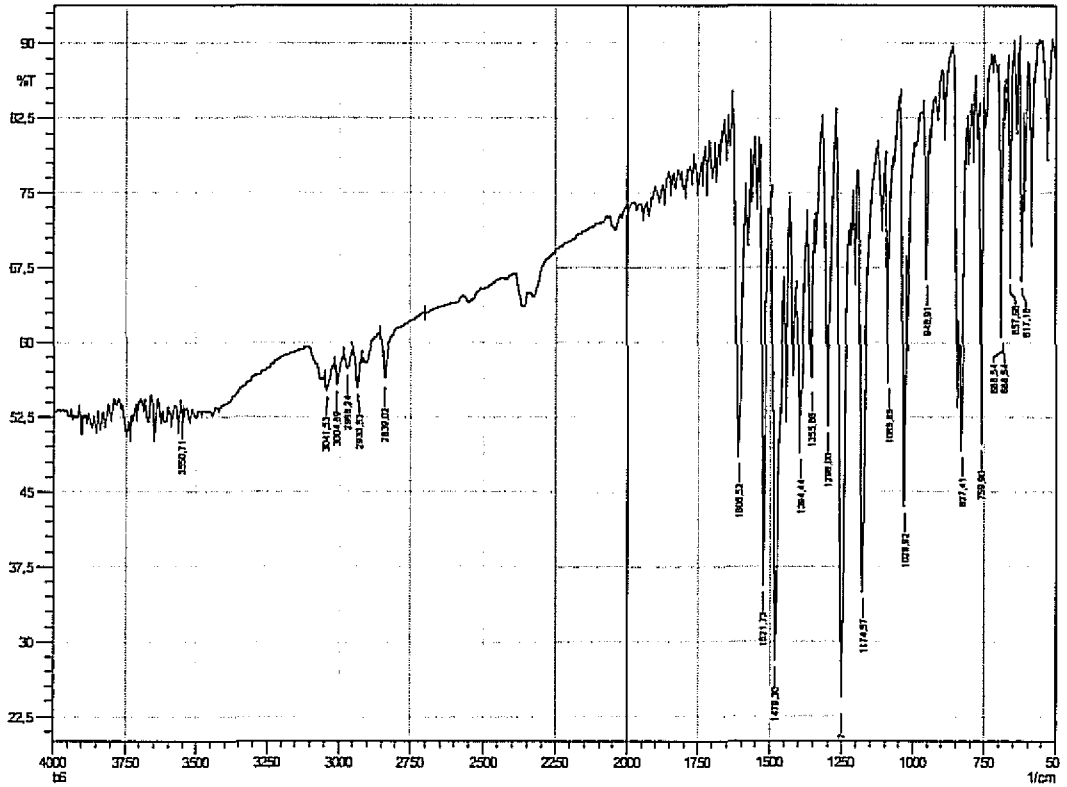
Ek.1.12 Bileşik B₄'e ait IR Spektrumu



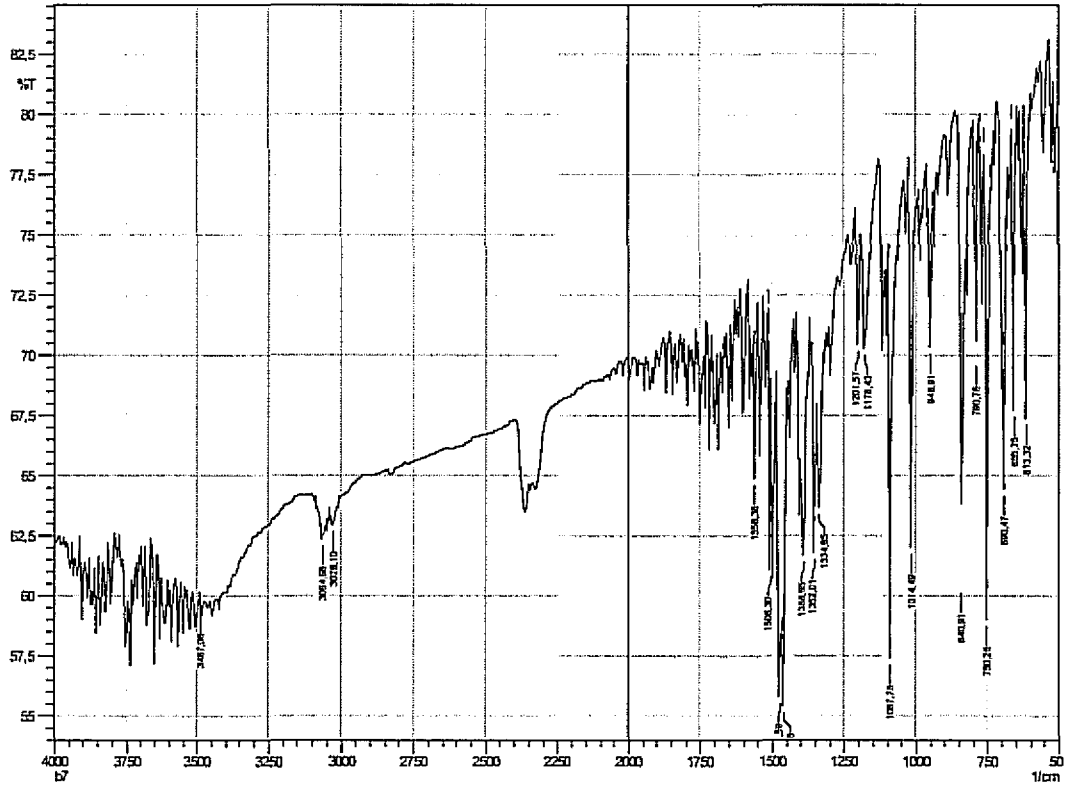
Ek.1.13 Bileşik B₅'e ait IR Spektrumu



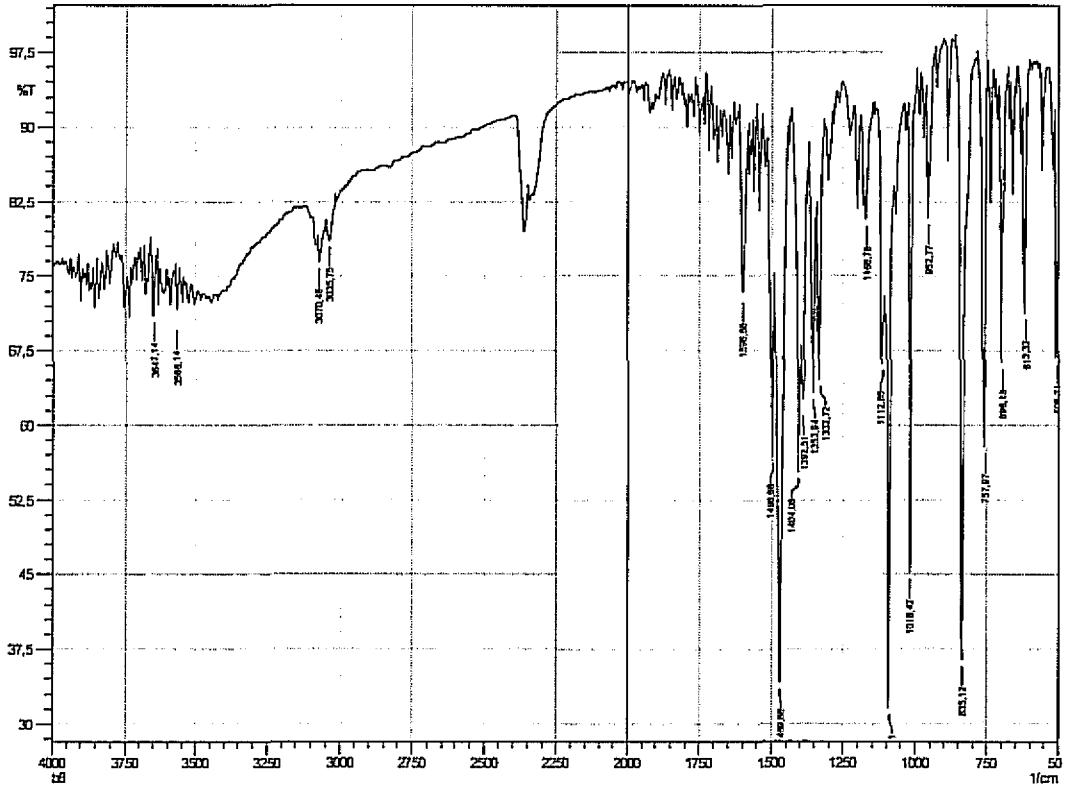
Ek.1.14 Bileşik B₆'ya ait IR Spektrumu



Ek.1.15 Bileşik B₇'ye ait IR Spektrumu

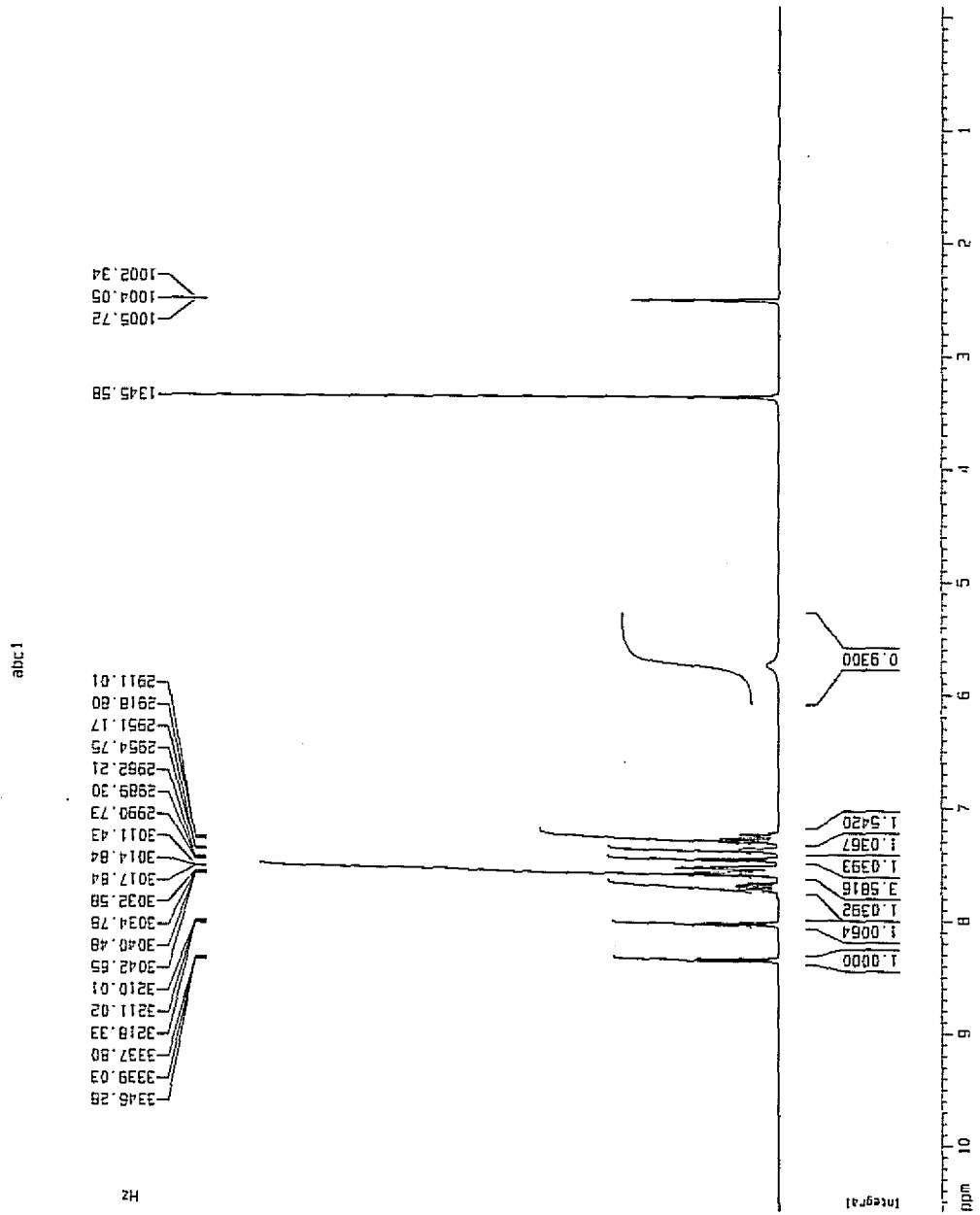


Ek.1.16 Bileşik B₈'e ait IR Spektrumu

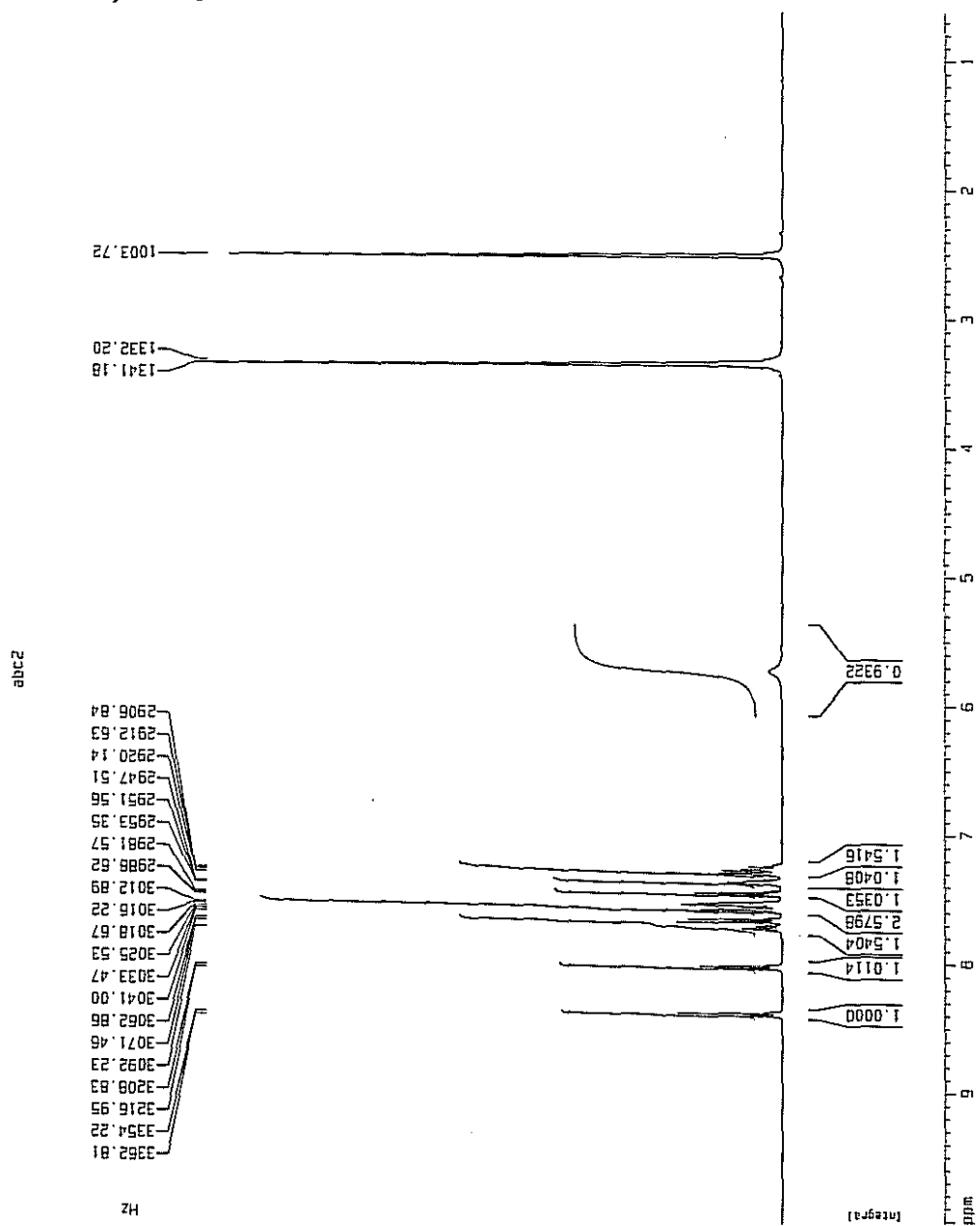


Ek.2 ¹H-NMR Spektrumları

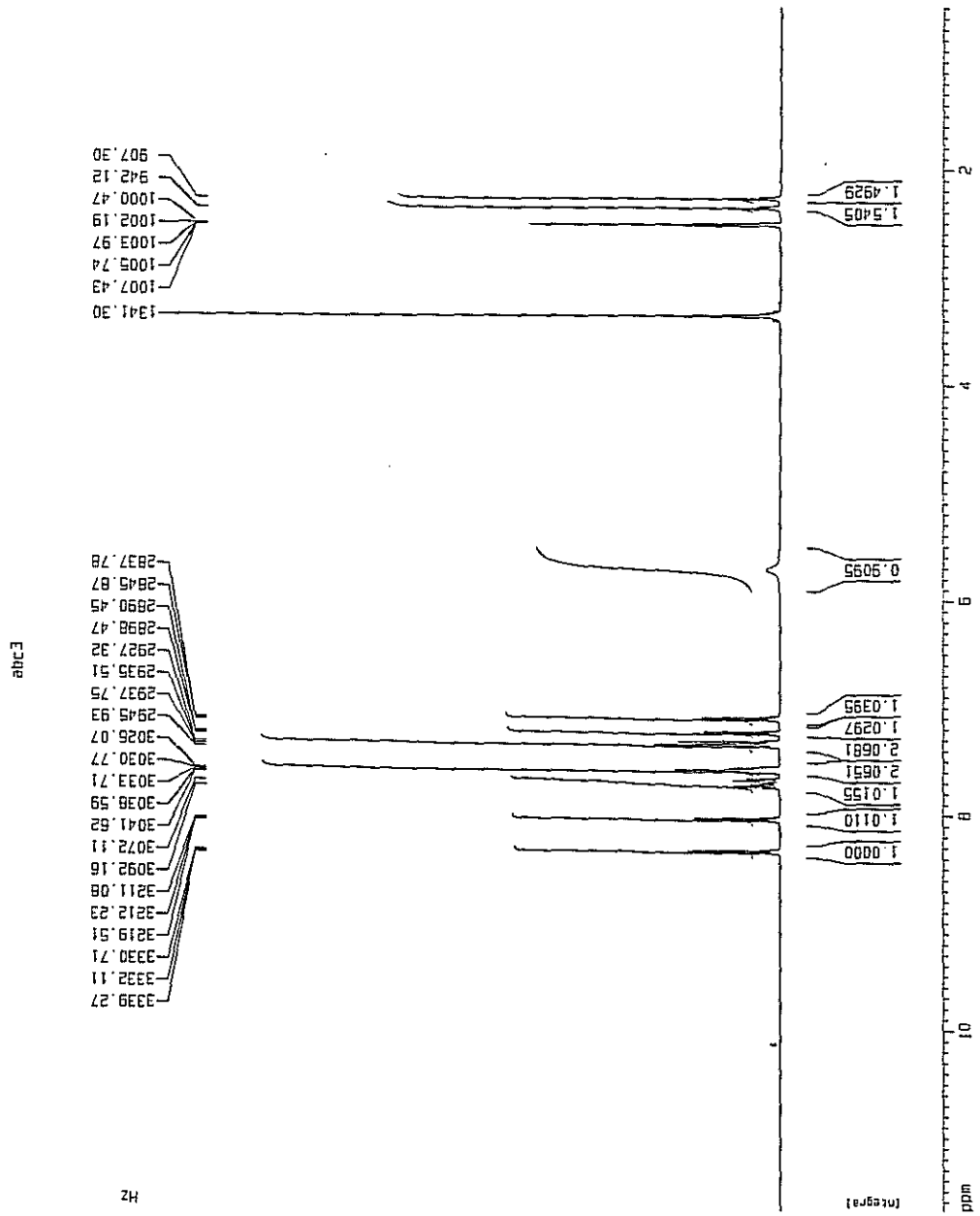
Ek.2.1. Bileşik A₁'e ait ¹H-NMR Spektrumu

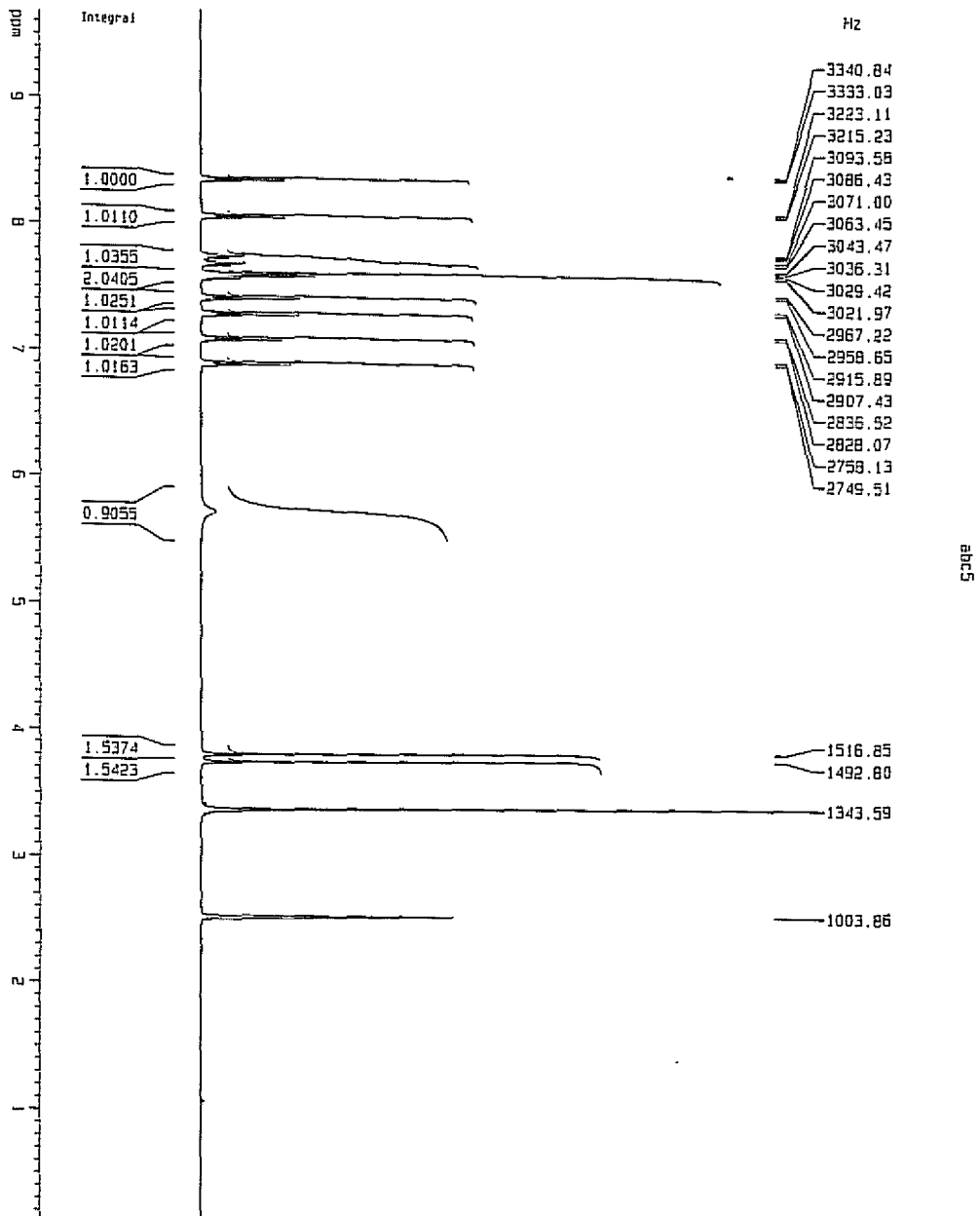


Ek.2.2. Bileşik A₂'ye ait ¹H-NMR Spektrumu



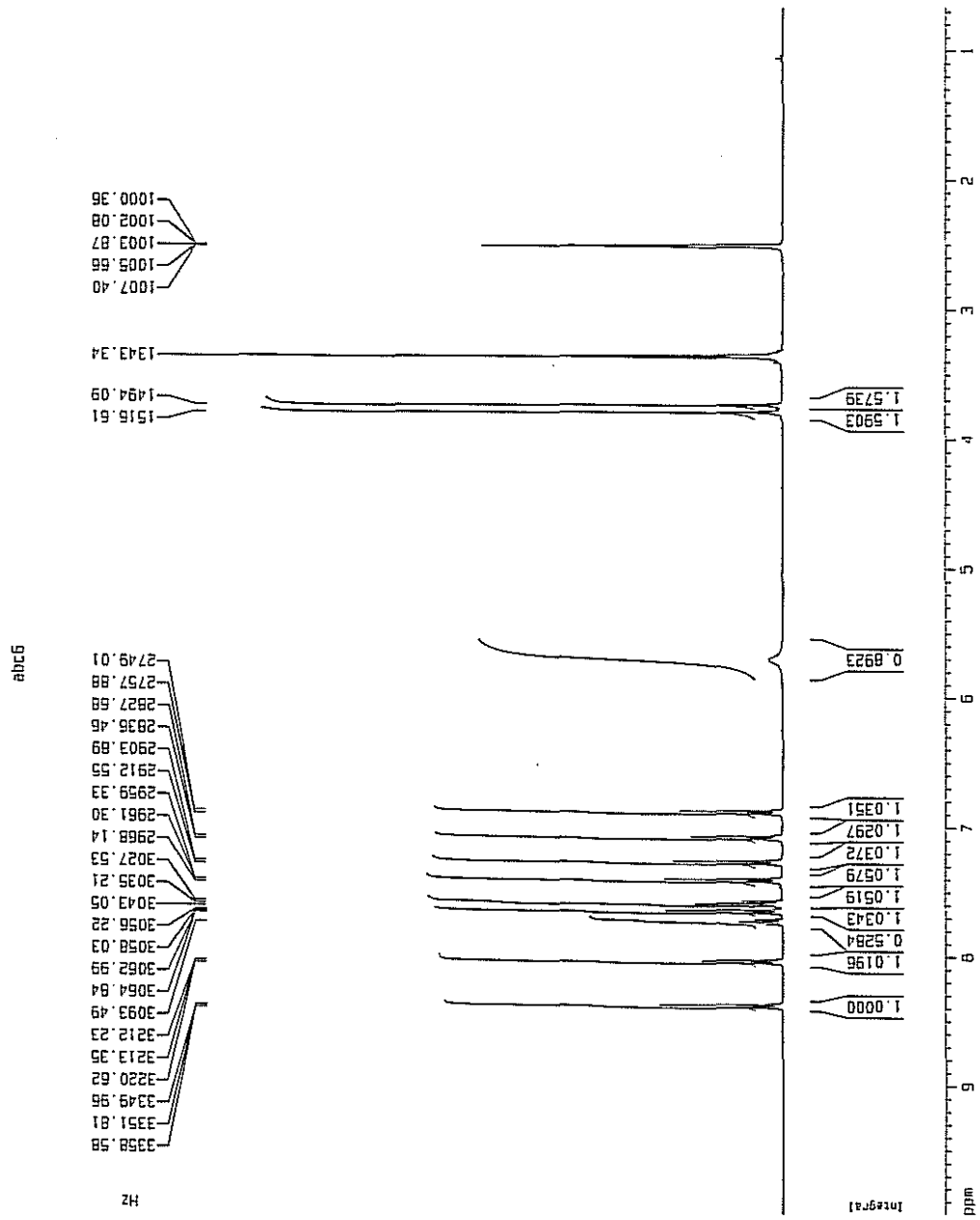
Ek.2.3. Bileşik A₃'e ait ¹H-NMR Spektrumu



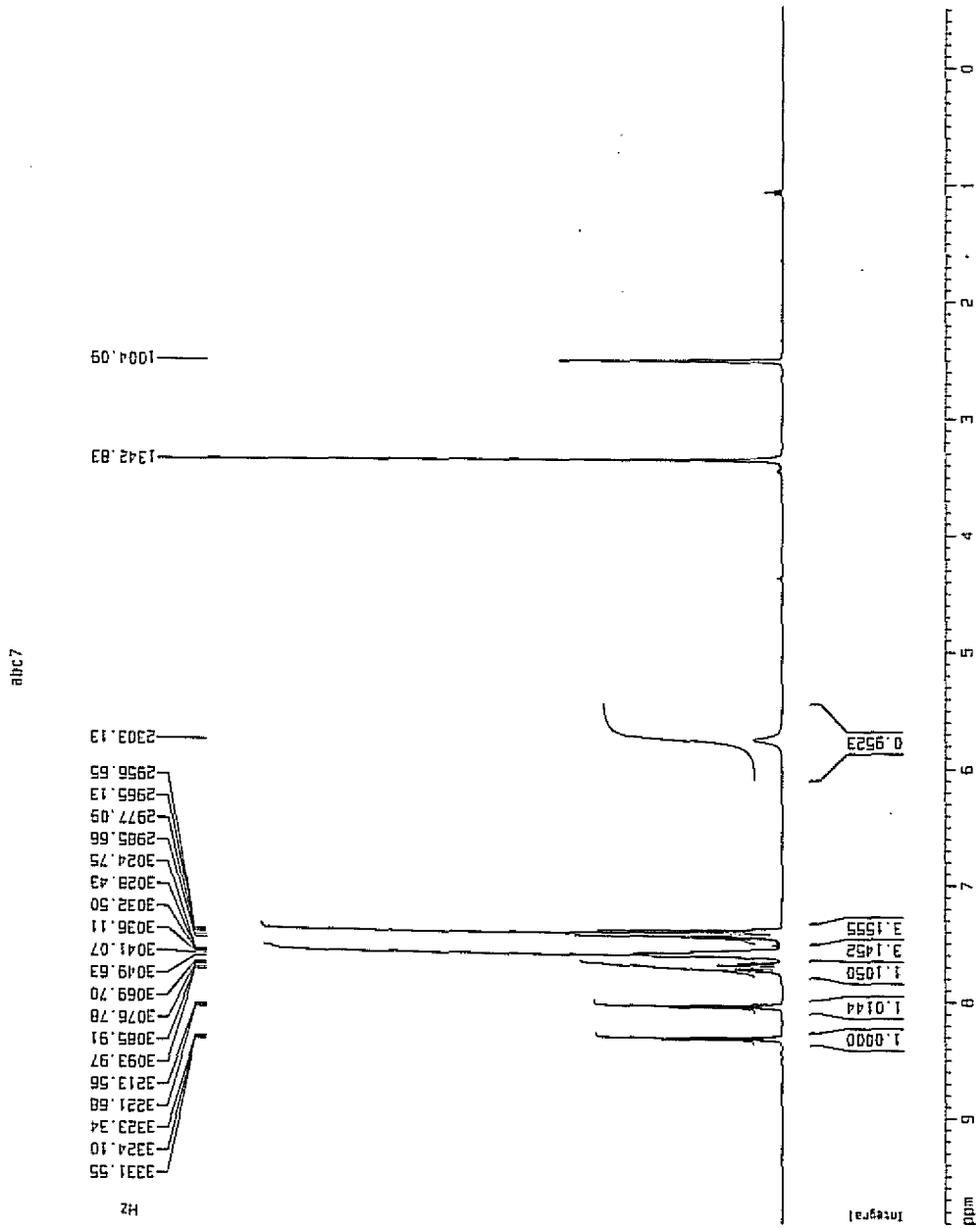


EK.2.5. Bileşik A₅'e ait ¹H-NMR Spektrumu

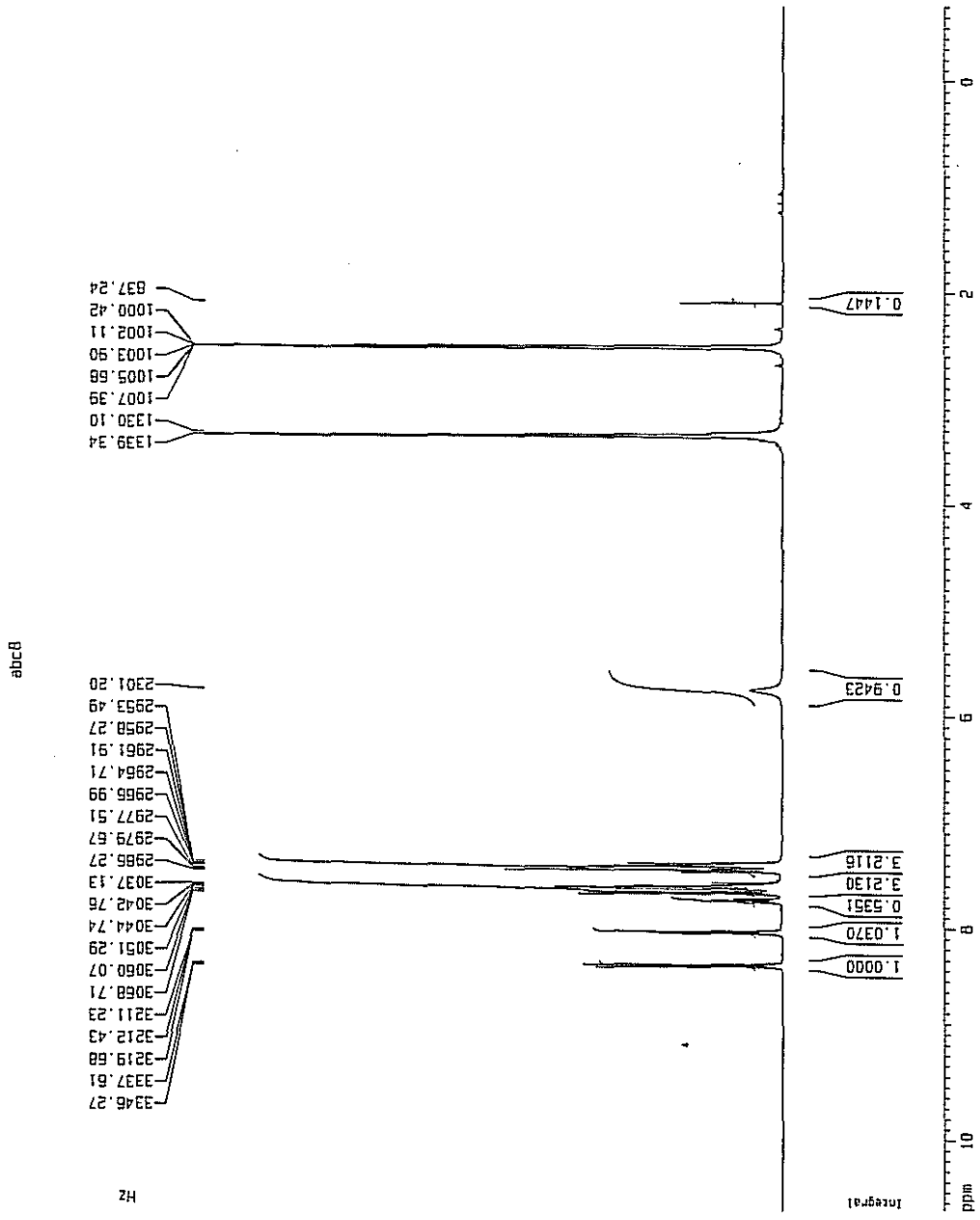
Ek.2.6. Bileşik A₆'ya ait ¹H-NMR Spektrumu



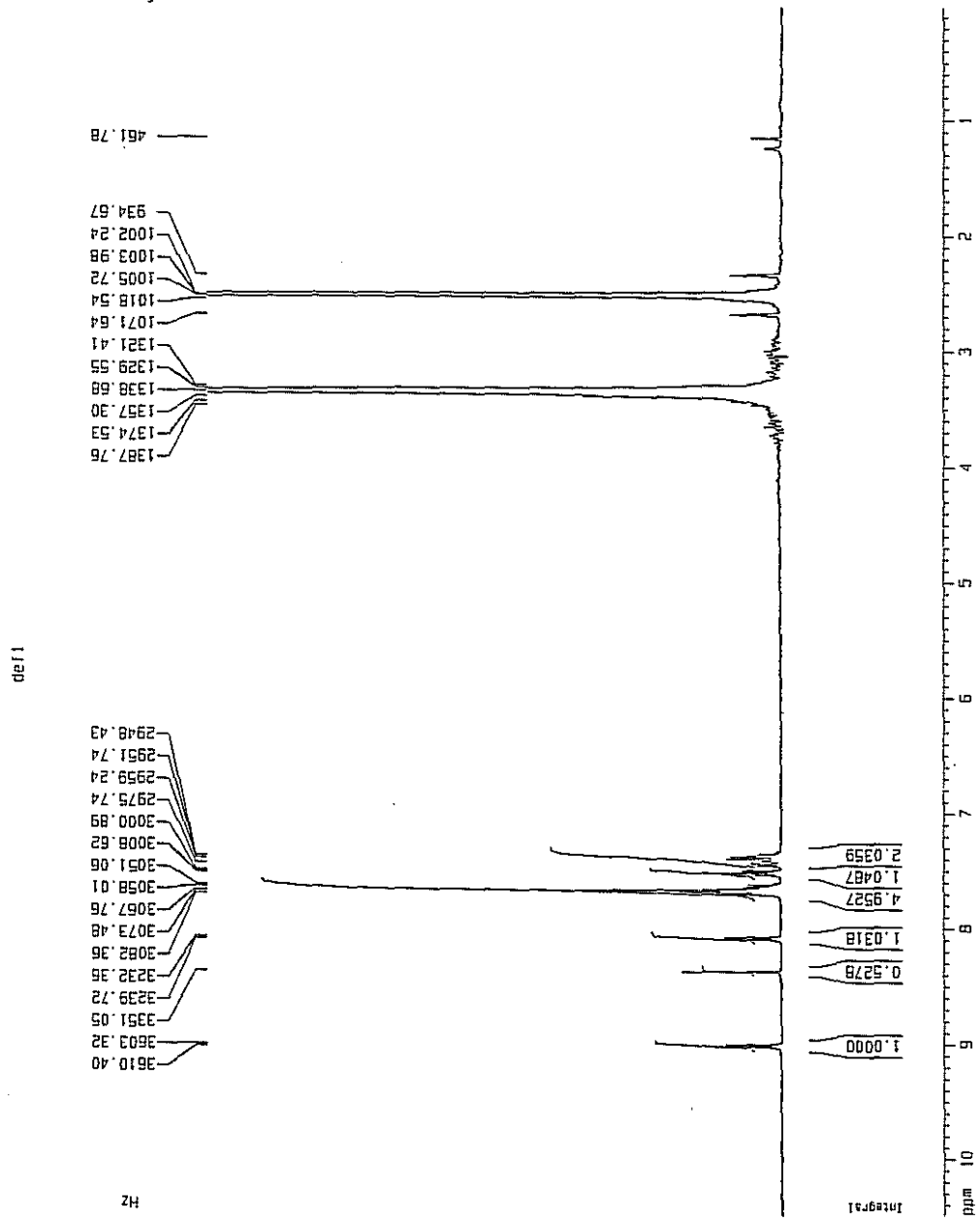
Ek.2.7. Bileşik A7'ye ait ¹H-NMR Spektrumu



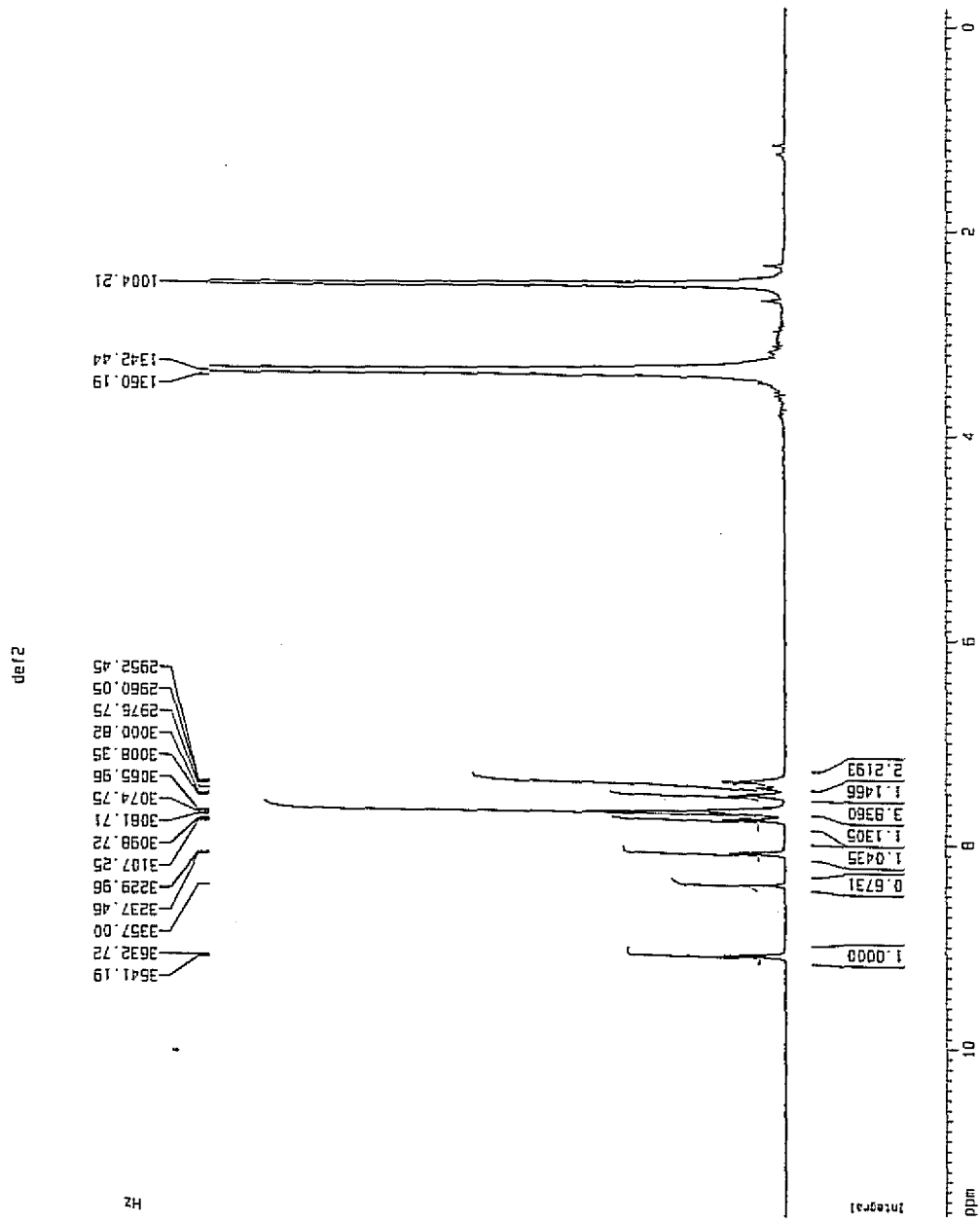
Ek.2.8. Bileşik A₈'e ait ¹H-NMR Spektrumu



Ek.2.9. Bileşik B₁'e ait ¹H-NMR Spektrumu



Ek.2.10. Bileşik B₂'ye ait ¹H-NMR Spektrumu



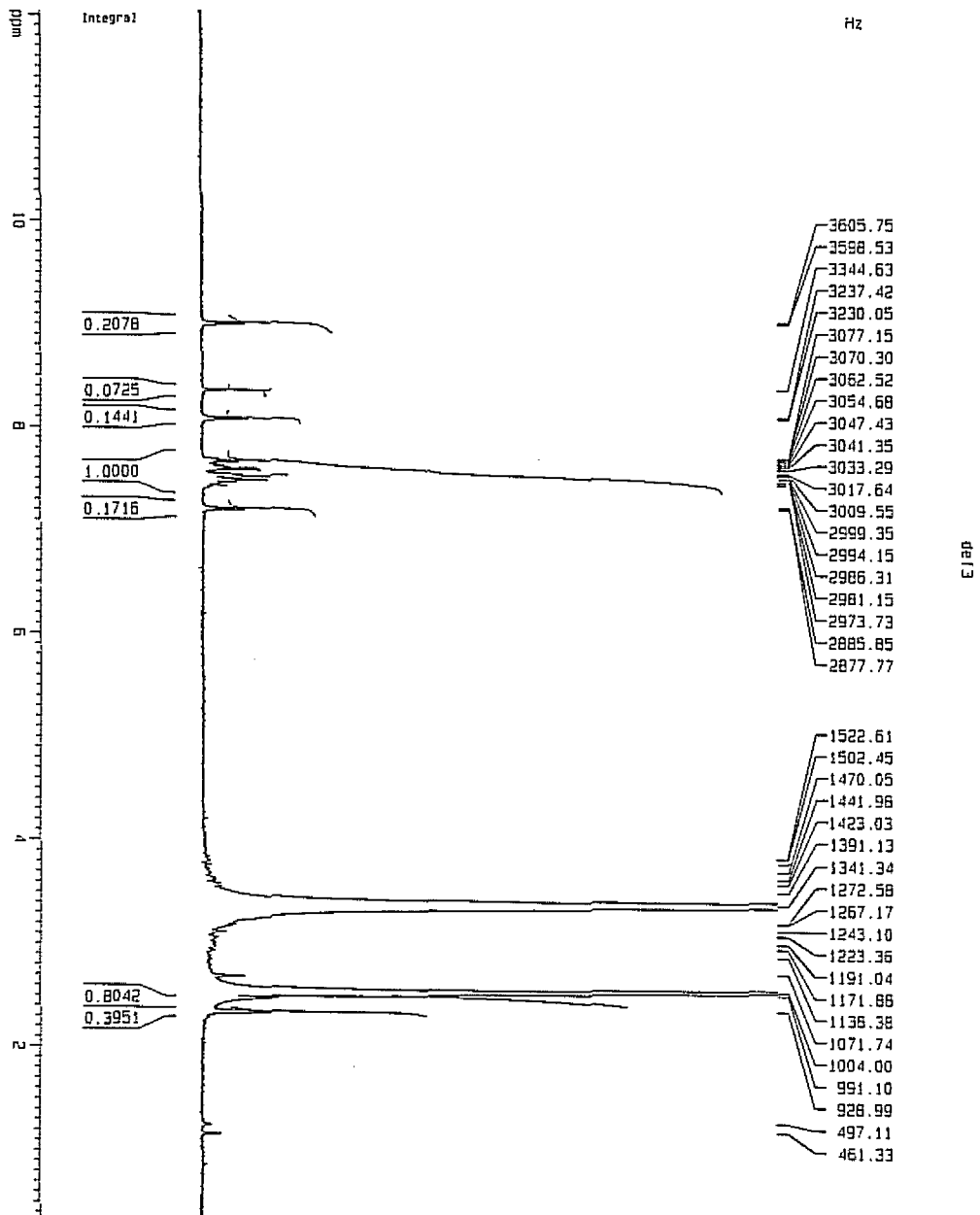
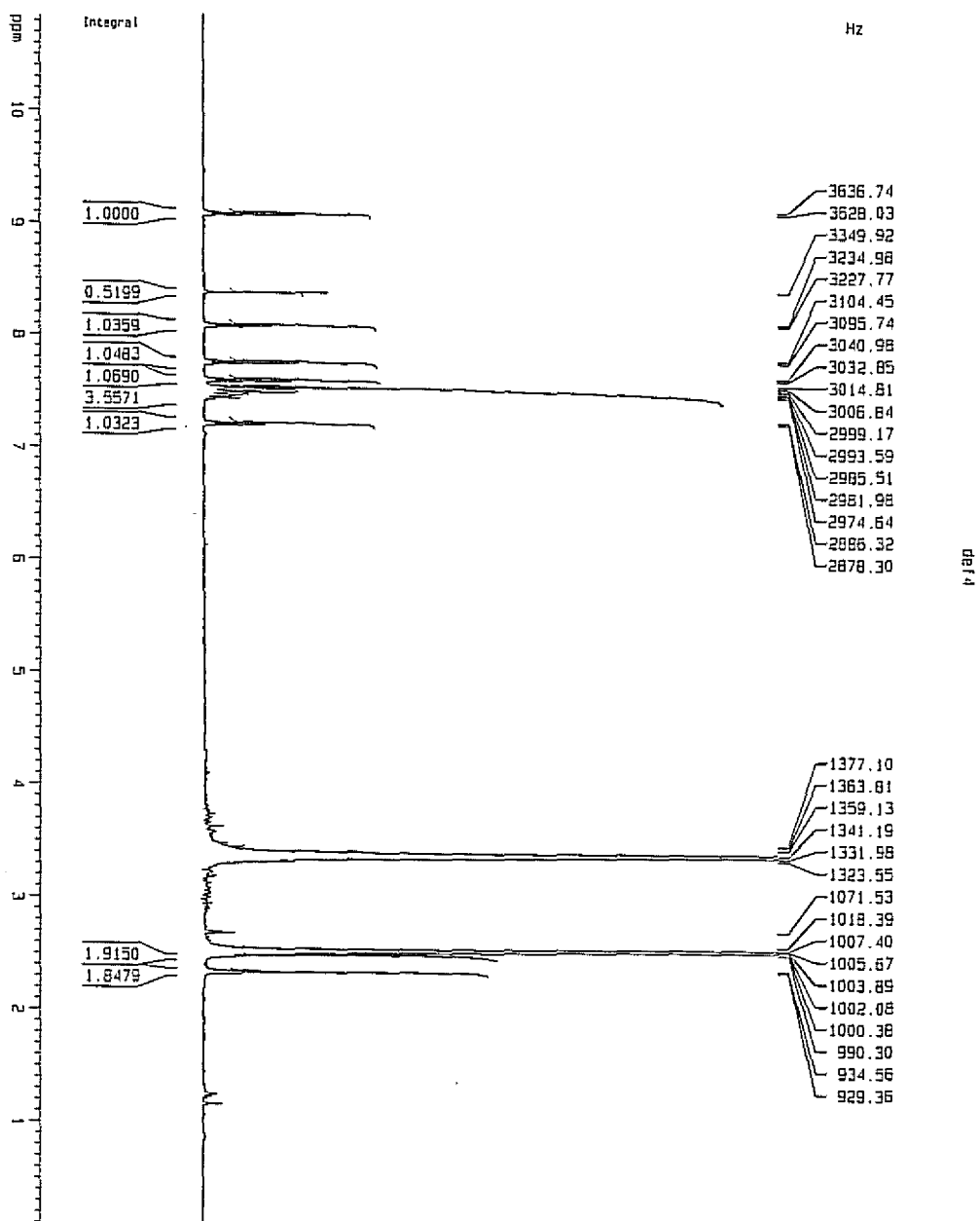
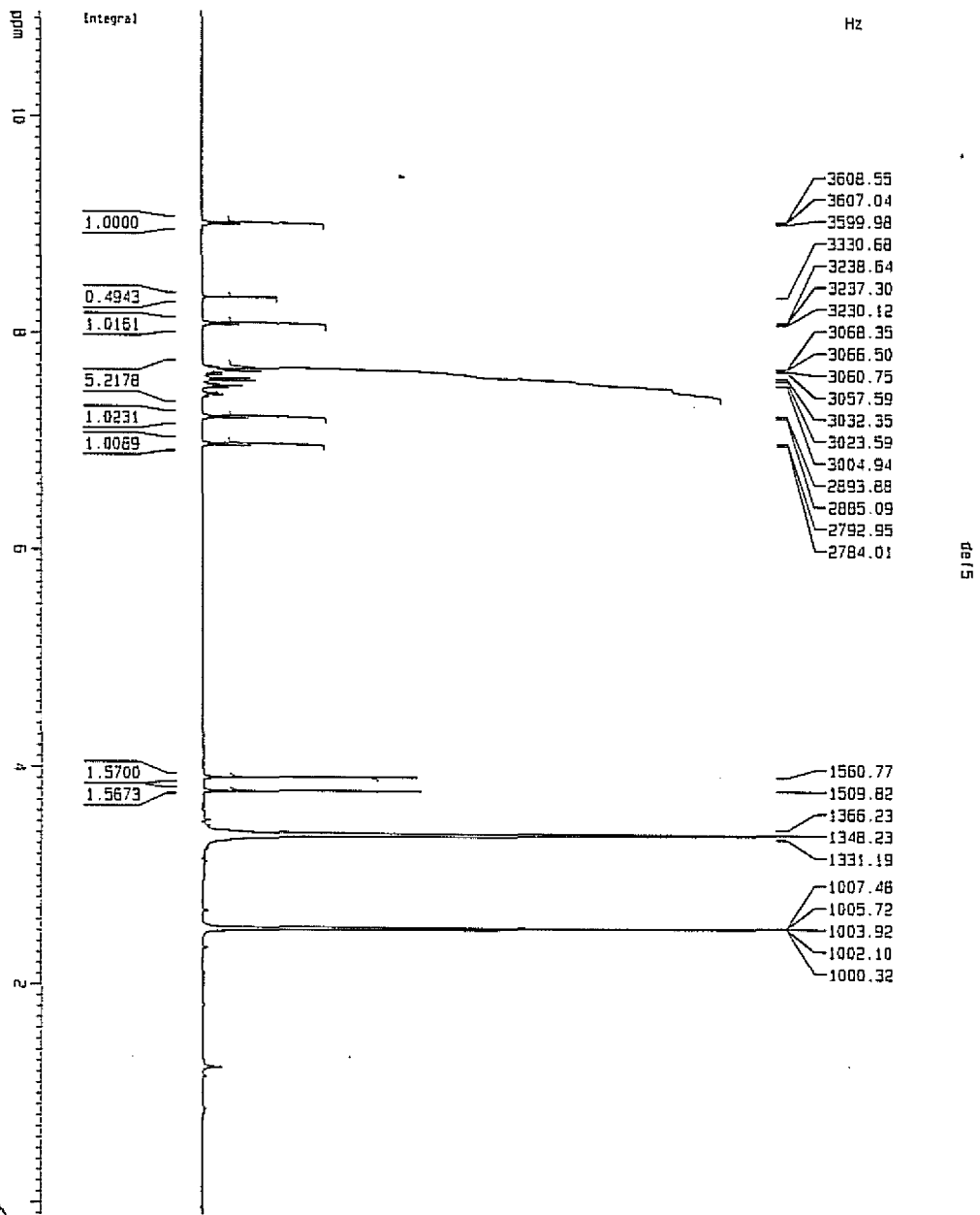


Fig. 2.11. Bilesik B₃'e ait ¹H-NMR Spektrumu

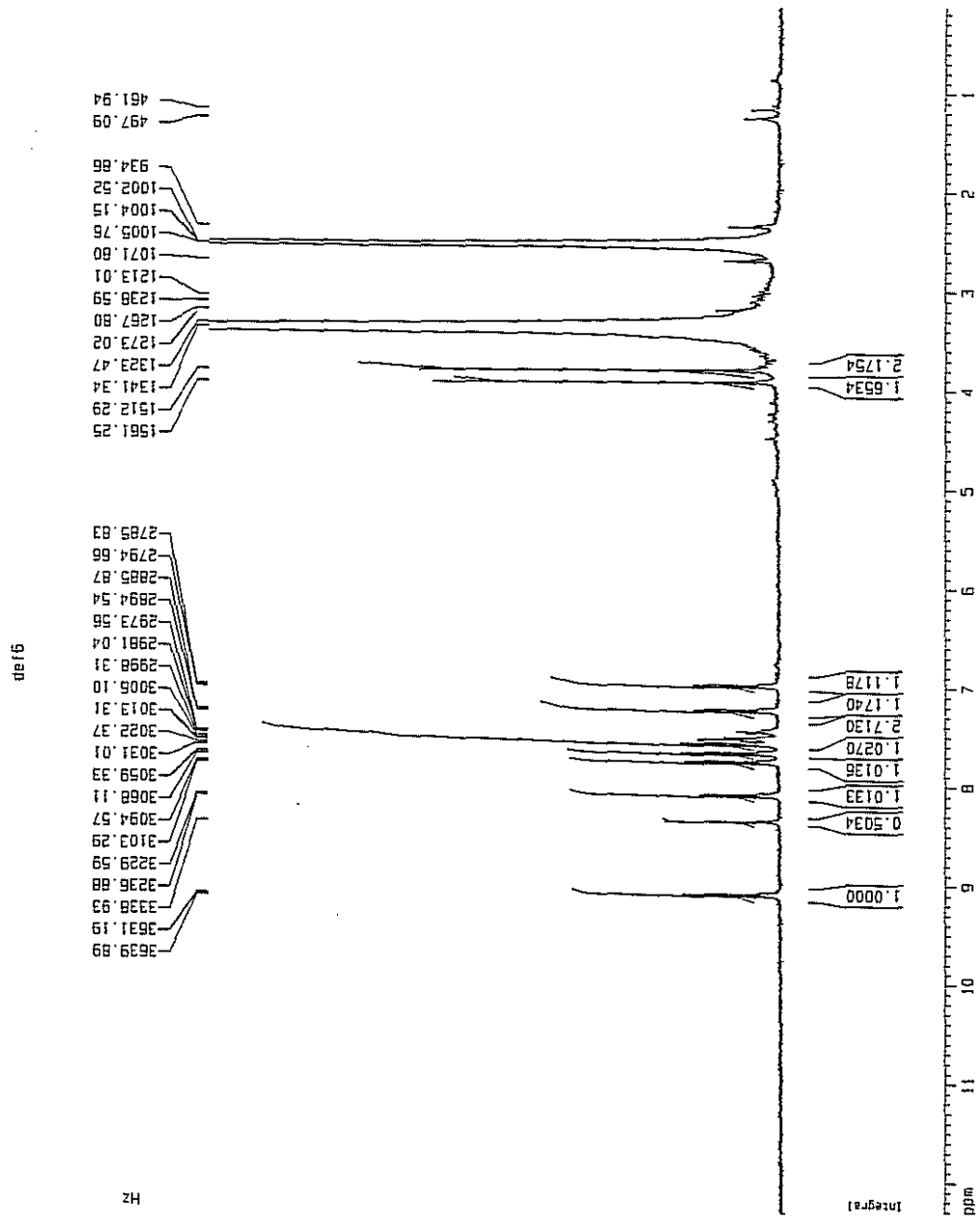




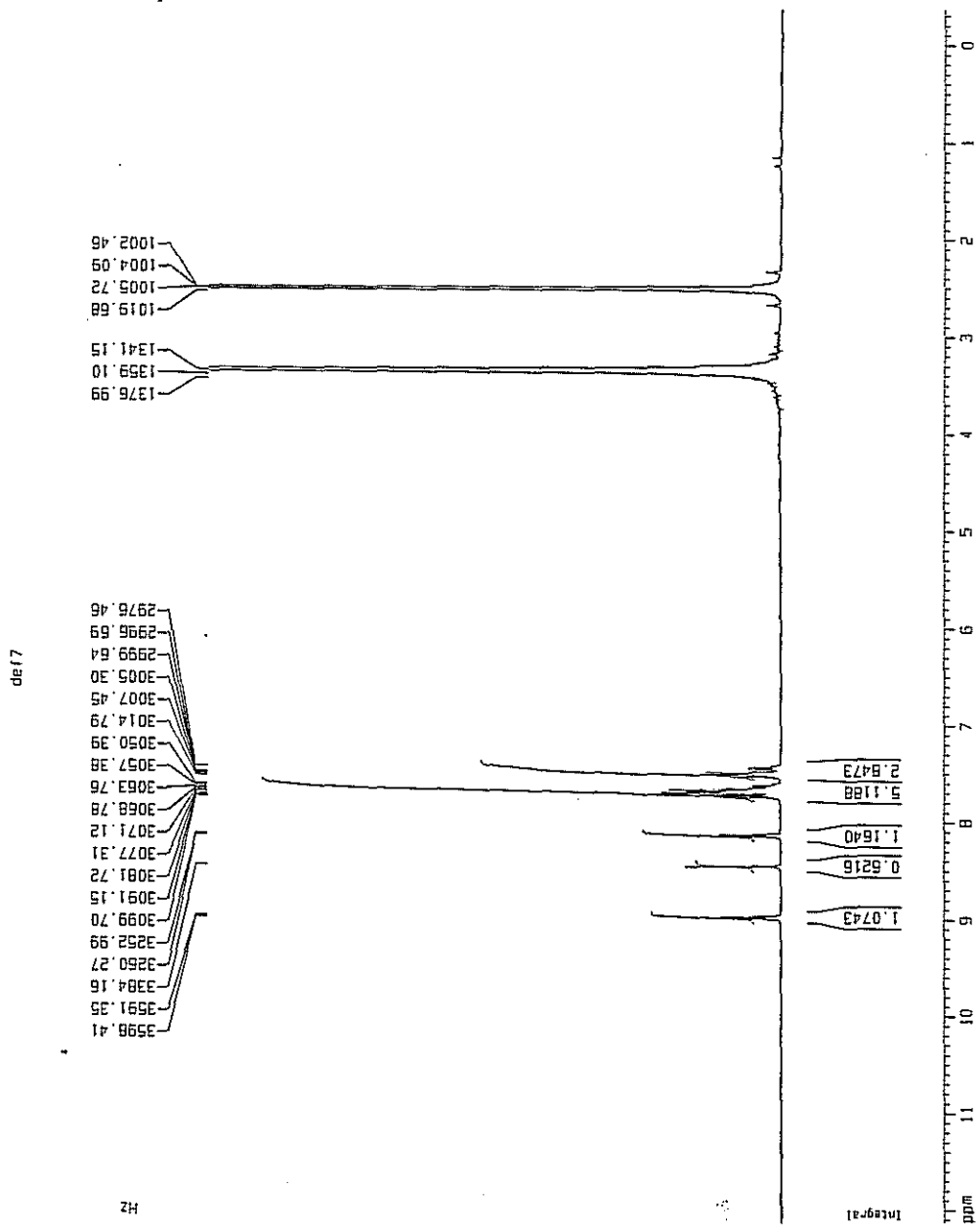
Elk.2.13. Bilesik B5'e ait 1H-NMR Spektrumu

da/5

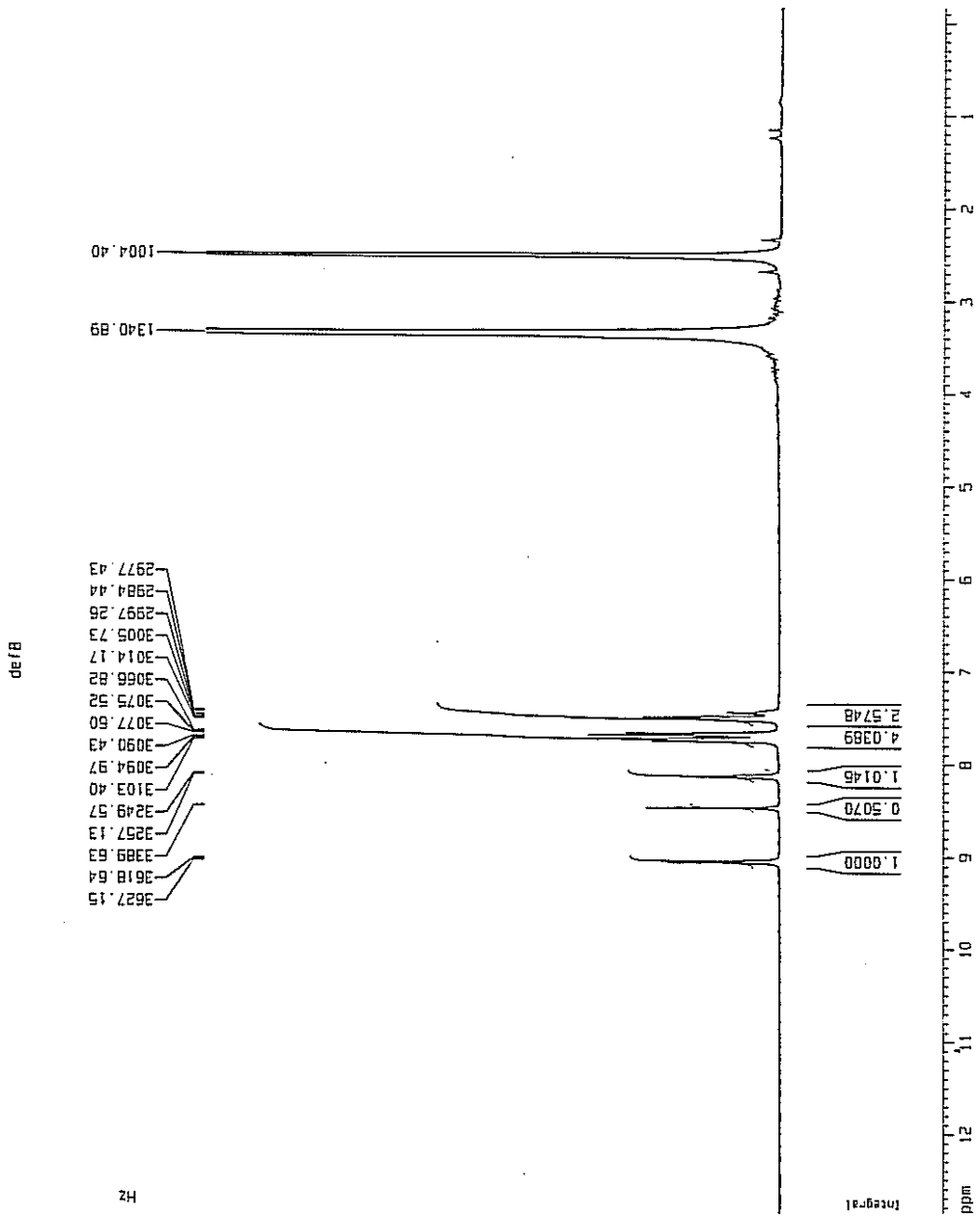
Ek.2.14. Bileşik B₆'ya ait ¹H-NMR Spektrumu



Ek.2.15. Bileşik B₇'ye ait ¹H-NMR Spektrumu

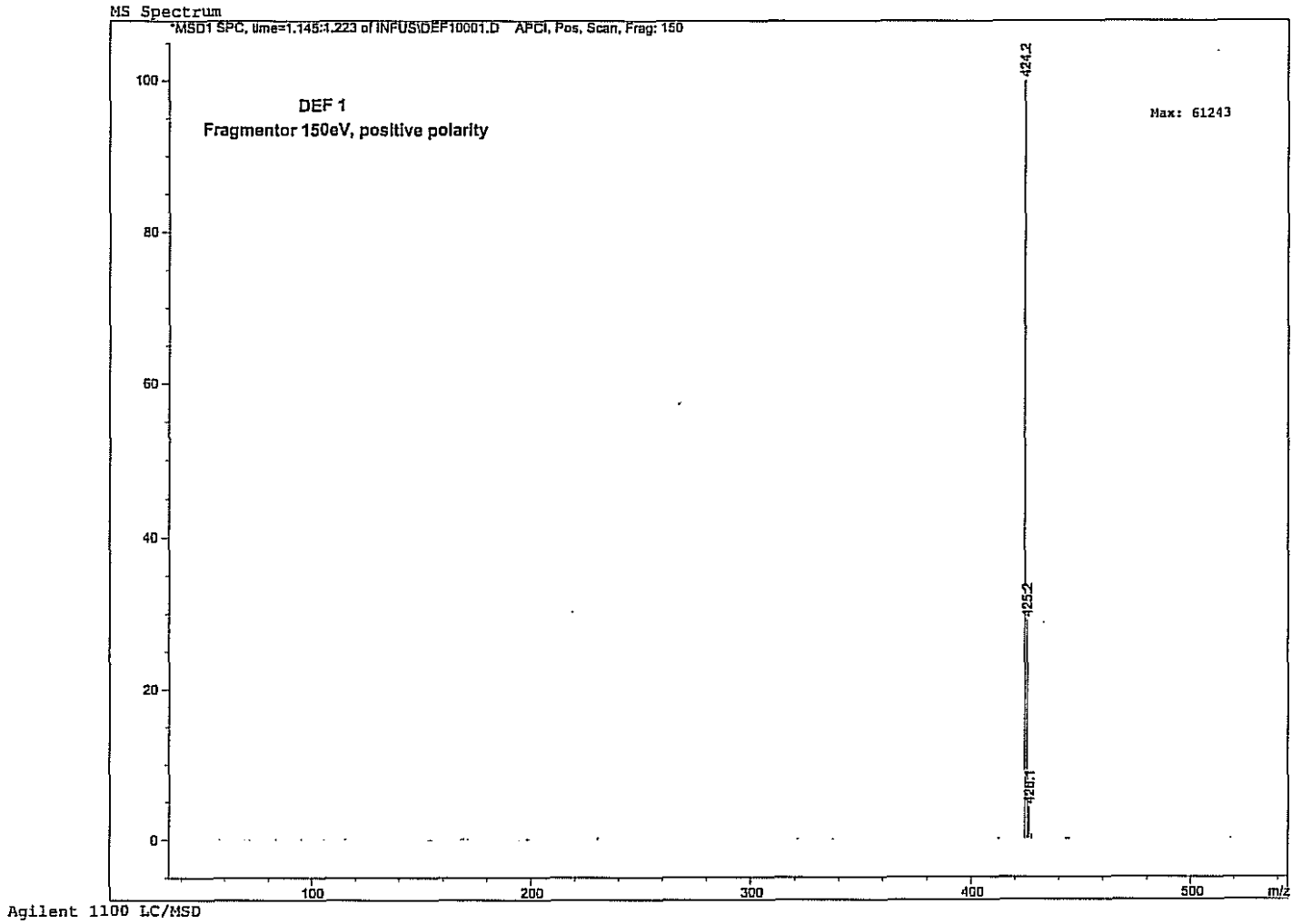


Ek.2.16. Bileşik B₈'e ait ¹H-NMR Spektrumu

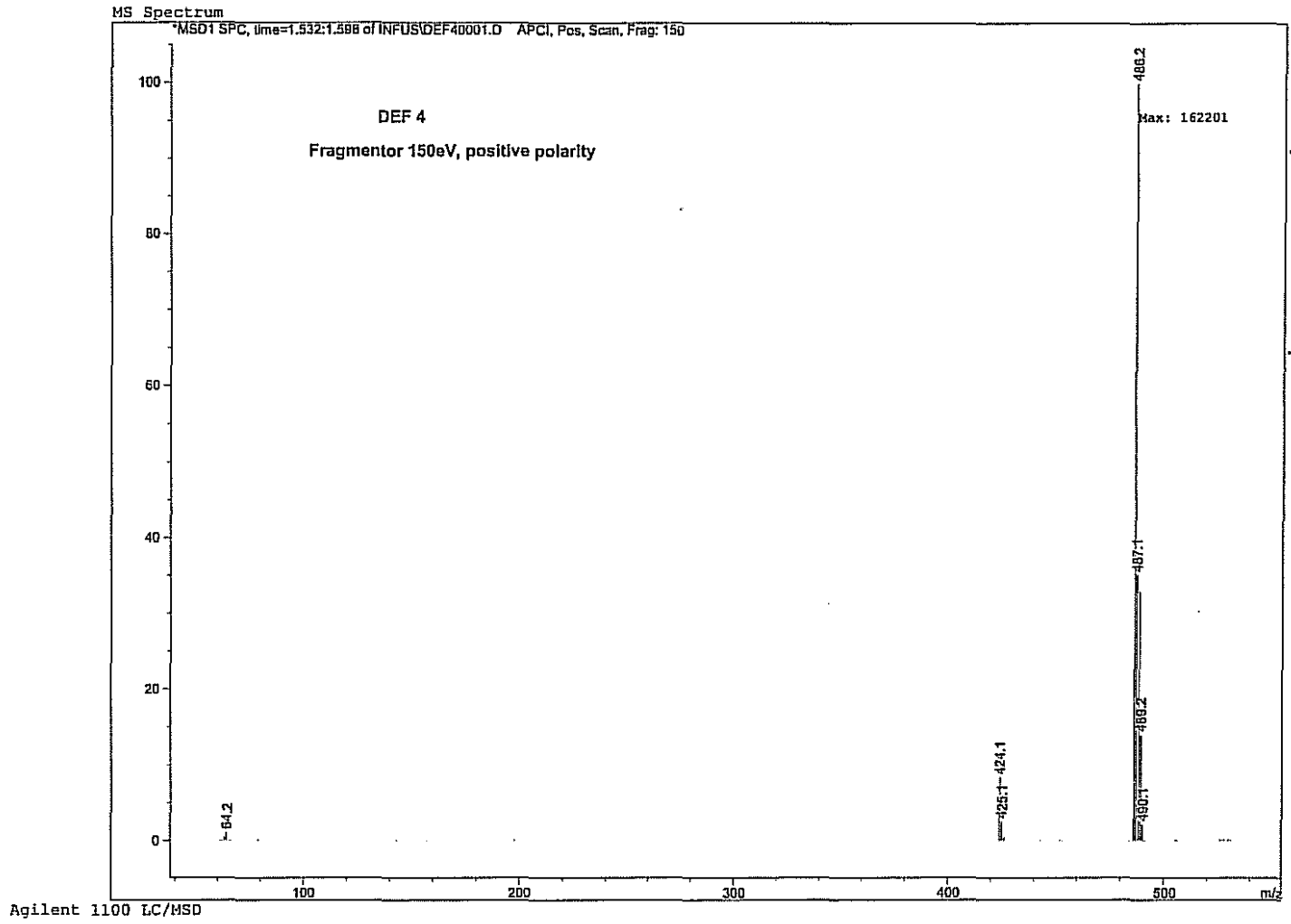


EK 3 MS Spektrumları

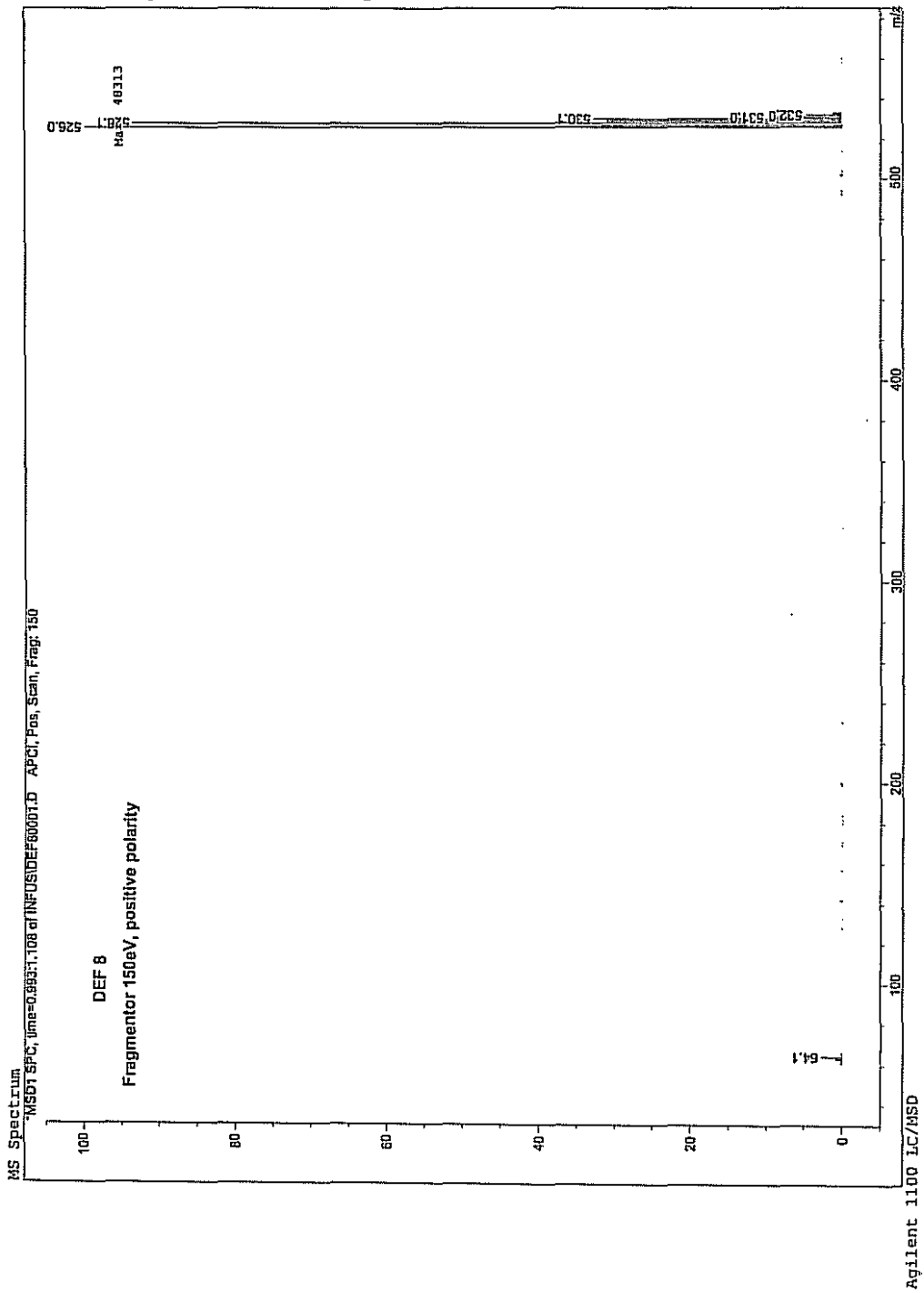
EK 3.1. Bileşik B₁'e ait MS Spektrumu



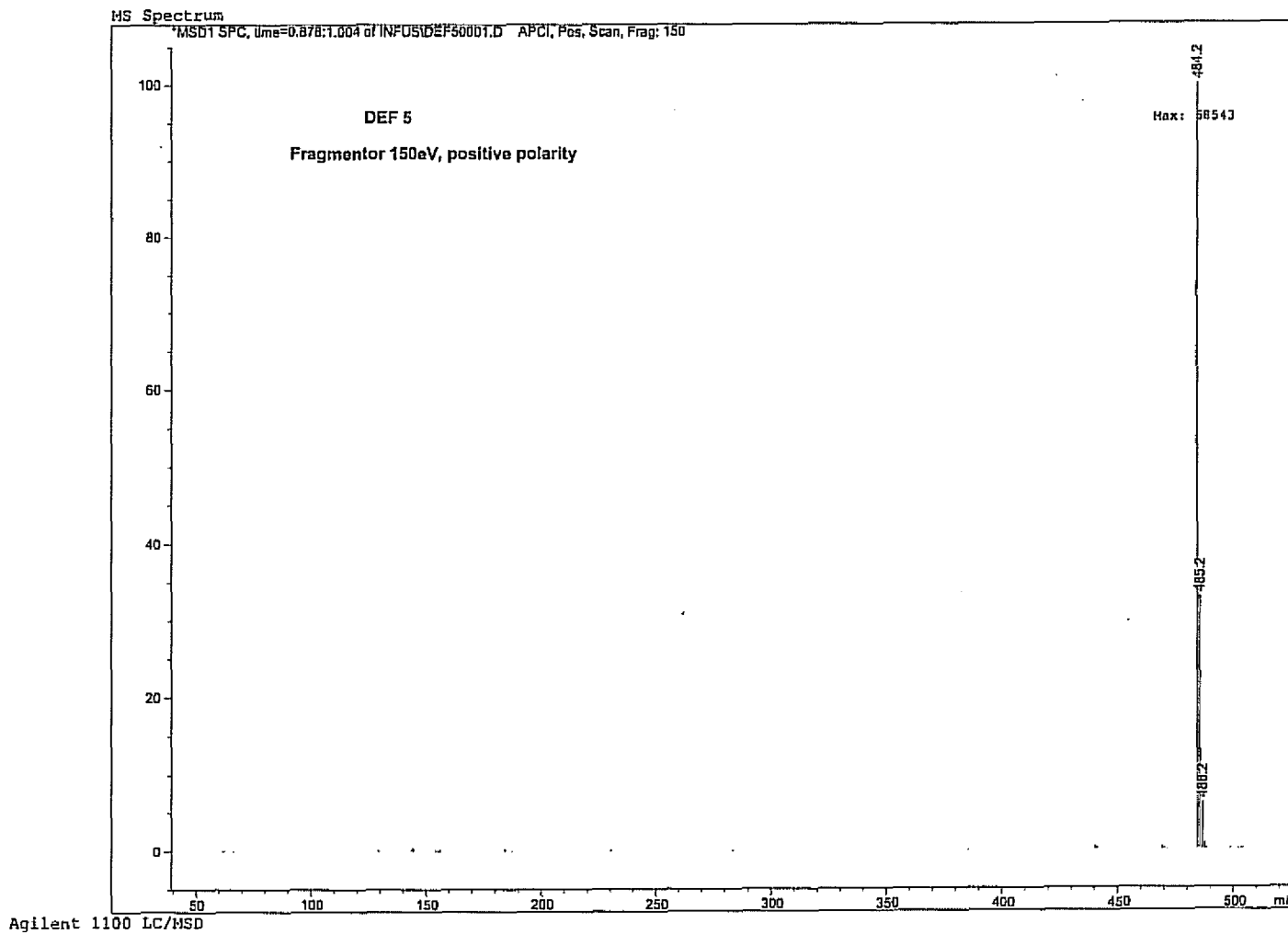
Ek.3.2. Bileşik B₄'e ait MS Spektrumu



Ek.3.3. Bileşik B₅'ya ait MS Spektrumu



Ek-3.4. Bileşik B₈'ye ait MS Spektrumu



Ek.4. NCI Antlaşması



NCI Liaison Office

Avenue E. Mounier 83, Bte 10
B-1200 Brussels
BELGIUM
Tel: +32-2-772 22 17
+32-2-770 71 47
Fax: +32-2-770 47 54
E-mail: NCI.LO@eortc.be

U.S. Department of Health
and Human Services
Public Health Service
National Institutes of Health

Dr. Seref Demirayak
Faculty of Pharmacy
Universite of Anadolu
26470 Eskişehir
Turkey

Brussels, August 6, 2001

Dear Dr. Demirayak,

Subject: Secondary evaluation of compounds submitted to NCI's anticancer screening program

The purpose of this letter is to inform you about an initiative in collaboration with the British Cancer Research Campaign (CRC) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC).

For many years now the US National Cancer Institute (NCI), the CRC and EORTC have been cooperating actively in many areas of cancer research. In 1986 the three organizations signed a joint agreement to combine expertise and resources to enhance the discovery and development of new anticancer drugs. The scope of this agreement has recently been expanded to further reinforce the already close collaboration which has proven very effective.

Your contributions as a supplier of compounds to NCI's anticancer drug screening program are considered extremely important in our efforts to discover new anticancer agents for the treatment of cancer patients. The Biological Evaluation Committee, DCTD, NCI, reviews the initial *in-vitro* anti-tumour data of new compounds and determines what further secondary testing and subsequent *in-vivo* evaluations should be carried out. As an increasing number of substances with "interesting profiles" are identified, prioritization for rapid *in-vivo* evaluation is mandated.

Our European partners have considerable experience in carrying out secondary screening and *in-vivo* testing of anticancer drugs, and have proposed to assist the NCI in evaluating new molecules. Therefore the NCI has arranged for a restricted group of European experts to review, on a confidential basis, a number of selected candidate drugs from the NCI screens, and carry out specific secondary testing studies.

If one or several of your compounds are identified for further joint evaluation, you will be notified, and we will ensure that all the screening data generated on these substances will be made available to you. Any pre-clinical evaluation and further clinical development could be carried out under the same terms and conditions as stipulated in any current agreement between you and DCTD/NCI.

We are aware that your compounds may have already appeared in a publication and some of the information may be in the public domain. We will assure, however, that information from our database will only be made available to our collaborators on the basis of a signed confidentiality agreement in order to protect any proprietary rights you may have.

